

Z Rheumatol 2009 · 68:834–835
 DOI 10.1007/s00393-009-0559-7
 Online publiziert: 23. Oktober 2009
 © Springer Medizin Verlag 2009

Redaktion

A. Radbruch, Berlin
 H. Schulze-Koops, München

O. Frey · T. Kamradt
 Institut für Immunologie, Universitätsklinikum Jena

Plastizität der Effektorfunktionen von T-Helfer-Lymphozyten

T-Helfer- (Th-)Zellen und die von ihnen produzierten Zytokine spielen eine zentrale Rolle in der Regulation humoraler und zellulärer Immunantworten. Th-Zellen lassen sich anhand ihrer Zytokinproduktion in funktionell unterschiedliche Subpopulationen einteilen. Während Th1-Zellen an der Abwehr von intrazellulären Erregern beteiligt sind und die Aktivierung von Makrophagen vermitteln, sind Th2-Zellen an der Steuerung des Immunglobulin-Klassenwechsels und der Abwehr von extrazellulären Erregern, wie beispielsweise Parasiten, beteiligt [3].

Dieses Konzept hat in den vergangenen Jahren beträchtliche Erweiterungen erfahren. Inzwischen weiß man, dass regulatorische T-Zellen (T_{reg}) Th-Zellen supprimieren können und damit bedeutsam für die Aufrechterhaltung der immunologischen Toleranz [10] sind. Th17-Zellen sind durch die Produktion von Interleukinen (IL) der IL-17-Familie sowie von IL-21 und IL-22 charakterisiert und stehen mit Autoimmunerkrankungen in Zusammenhang [5]. Darüber hinaus ist in jüngster Zeit ein Th-Zell-Subset (Th22) beschrieben worden, das nur IL-22, nicht aber IL-17 oder Interferon- (IFN-)γ, produziert [1]. Die genaue Bedeutung dieses Subsets für die Immunabwehr ist unklar. Dies gilt ebenfalls für die Rolle von IL-9-produzierenden „Th9-Zellen“ [9]. Schließlich konnte inzwischen gezeigt werden, dass folliculäre Th- (Tfh-)Zellen in den B-Zell-Zonen und Keimzentren sekundär-lymphatischer Organe zu finden sind, wo sie über die Produktion von IL-10 und IL-21 die Affinitätsreifung und die Generierung von Gedächtnis-B-Zellen fördern [2].

Transkriptionelle Steuerung der Zytokinproduktion

Die Steuerung der Th-Zell-Differenzierung erfolgt primär über die instruktive Wirkung bestimmter Zytokine. So führt die Aktivierung naiver Th-Zellen in Gegenwart von IL-12 *in vitro* zur Differenzierung in Th1-Zellen, die Aktivierung in Gegenwart von IL-4 dagegen zu Th2-Zellen. Beide Zytokine haben antagonistische Wirkung, d. h. IL-4 hemmt die Differenzierung von Th1-Zellen und IL-12 die Bildung von Th2-Zellen. Die Signale, die zur Induktion von Th17- und T_{reg}-Zellen führen, sind wesentlich komplexer: Für die Induktion beider Subpopulationen wird als Signal „Transforming Growth Factor“ (TGF-)β benötigt. Zusammen mit IL-6 führt TGF-β zur Induktion des Th17-Phänotyps, der dann durch Zusammenwirken von IL-21 und IL-23 stabilisiert wird. In Kombination mit IL-2 gemeinsam führt TGF-β zur Differenzierung von T_{reg}-Zellen.

Die Zytokinexpression selbst wird wiederum durch spezifische Transkriptionsfaktoren gesteuert. So ist die Expression der Transkriptionsfaktoren T-bet und GATA-3 jeweils allein hinreichend für die Induktion des Th1- bzw. Th2-Zytokinprofils. Ähnlich wie die instruktiven Signale antagonisieren sich auch diese reziproken Transkriptionsfaktoren gegenseitig. Für die Differenzierung von Th17-Zellen ist der Transkriptionsfaktor RORγt entscheidend. FoxP3 ist in T_{reg}-Zellen spezifisch exprimiert und für die Aufrechterhaltung ihrer Funktion essenziell. Die Differenzierung spezialisierter Th-Sub-

sets erfordert also ein komplexes Zusammenspiel von instruktiven Zytokinen mit Transkriptionsfaktoren sowie die Expression von Zytokinrezeptoren [7].

Rolle der Epigenetik für die Differenzierung

Für die zelluläre Differenzierung sind neben der Expression von Transkriptionsfaktoren auch epigenetische Modifikationen entscheidend. Die Gesamtheit dieser Veränderungen beeinflusst den Aktivierungszustand von Genen. In einer kürzlich publizierten Arbeit konnte mittels genomweiter Analysen von epigenetischen Modifikationen nachgewiesen werden, dass in *in vitro* differenzierten Th-Zell-Subsets die Gene der jeweiligen Markerzytokine wie erwartet permissive Histonmarkierungen tragen, also epigenetisch fixiert sind. Im Gegensatz dazu tragen die Gene der jeweiligen Transkriptionsfaktoren, die bislang als definierend für die jeweilige Th-Zell-Population angesehen wurden, bivalente Markierungen. Das bedeutet, dass sie in den jeweiligen, als reziprok angesehenen Subsets nicht dauerhaft inaktiviert sind, sondern dynamisch exprimiert werden können [11].

Diese Dissoziation zwischen epigenetisch fixierter Zytokinproduktion und regulierter Expression von Transkriptionsfaktoren könnte eine Erklärung dafür sein, dass in komplexen *In-vivo*-Situationen die Übergänge zwischen den verschiedenen Th-Zell-Subsets eher fließend zu sein scheinen (z. B. Koexpression von IFN-γ mit IL-4, IL-10 oder IL-17).

Stabilität vs. Plastizität von T-Zellen

Experimentelle Hinweise darauf, dass solche bivalenten epigenetischen Veränderungen tatsächlich funktionell relevant sind und eine gewisse Plastizität der Effektorfunktion zulassen, mehren sich in Publikationen der jüngsten Zeit. So wurde beispielsweise wiederholt eine *In-vivo*-Konversion von Th17- in Th1-Zellen beschrieben (z. B. in [4]). Sogar FoxP3-positive regulatorische T-Zellen können durch entsprechende Stimulation *in vitro* [11] oder spontan *in vivo* [12] zu IL-17- oder IFN- γ -produzierenden Zellen umdifferenzieren. Kürzlich wurde ebenfalls gezeigt, dass Tfh-Zellen entweder aus Th1-, Th2- (z. B. [6]) oder FoxP3-positiven T_{reg}-Zellen [8] differenzieren können.

In der Zusammenschau zeigen diese Befunde, dass differenzierte Effektor-T-Zellen ein unerwartet hohes Maß an zellulärer Plastizität aufweisen. Gemeinsam mit der sich ständig erweiternden Liste von Th-Zellen, deren Zytokinproduktion sich nicht in die „klassischen“ Gruppen Th1, Th2, Th17 und T_{reg} einordnen lässt, wirft dies die Frage auf, inwiefern eine Klassifizierung von Th-Zellen anhand der Produktion einzelner Zytokine oder bestimmter Zytokinmuster überhaupt sinnvoll ist. Zukünftige experimentelle Ansätze werden aufklären müssen, wie ausgeprägt diese T-Zell-Plastizität *in vivo* tatsächlich ist und wie relevant sie für die Regulation von Immunantworten ist.

Fazit für die Praxis

T-Lymphozyten sind an der Initiierung und Aufrechterhaltung pathologischer Immunantworten, z. B. bei der rheumatoiden Arthritis, beteiligt. Ein genaues Verständnis der Regulation ihrer Effektorfunktionen könnte ein Ansatzpunkt für eine kausale Therapie von Autoimmunerkrankungen sein. Die hier vorgestellten aktuellen Befunde lassen einerseits darauf hoffen, dass es gelingt, selektiv die Expression bestimmter Zytokine zu unterdrücken. Andererseits wecken sie Zweifel an der Sinnhaftigkeit therapeutischer Interventionen, die das Ziel haben, die Funktion oder Anzahl von

T_{reg}-Zellen zu erhöhen, wenn diese selbst keine stabile Zellpopulation darstellen.

Korrespondenzadresse

Dr. O. Frey
Institut für Immunologie,
Universitätsklinikum Jena
Leutrargraben 3, 07740 Jena
oliver.frey@mti.uni-jena.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Duhon T, Geiger R, Jarrossay D et al (2009) Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 10:857–863
2. Fazilleau N, Mark L, McHeyzer-Williams LJ et al (2009) Follicular helper T cells: lineage and location. *Immunity* 30:324–335
3. Infante-Duarte C, Kamradt T (1999) Th1/Th2 balance in infection. *Springer Semin Immunopathol* 21:317–338
4. Lee YK, Turner H, Maynard CL et al (2009) Late developmental plasticity in the T helper 17 lineage. *Immunity* 30:92–107
5. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y (2008) The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 28:454–467
6. Reinhardt RL, Liang HE, Locksley RM (2009) Cytokine-secreting follicular T cells shape the antibody repertoire. *Nat Immunol* 10:385–393
7. Schulz EG, Mariani L, Radbruch A et al (2009) Sequential polarization and imprinting of type 1 T helper lymphocytes by interferon-gamma and interleukin-12. *Immunity* 30:673–683
8. Tsuji M, Komatsu N, Kawamoto S et al (2009) Preferential generation of follicular B helper T cells from Foxp3+ T cells in gut Peyer's patches. *Science* 323:1488–1492
9. Veldhoen M, Uytendhove C, van Snick J et al (2008) Transforming growth factor-beta, reprograms the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol* 9:1341–1346
10. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ (2008) How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol* 8:523–532
11. Wei G, Wei L, Zhu J et al (2009) Global mapping of H3K4me3 and H3K27me3 reveals specificity and plasticity in lineage fate determination of differentiating CD4+ T cells. *Immunity* 30:155–167
12. Zhou X, Bailey-Bucktrout SL, Jeker LT et al (2009) Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells *in vivo*. *Nat Immunol* 10:1000–1007

Z Rheumatol 2009 · 68:834–835
DOI 10.1007/s00393-009-0559-7
© Springer Medizin Verlag 2009

O. Frey · T. Kamradt
Plastizität der Effektorfunktionen von T-Helfer-Lymphozyten

Zusammenfassung

T-Helfer- (Th-)Lymphozyten werden anhand ihrer Zytokinproduktion in funktionell unterschiedliche Gruppen unterteilt, die bislang als stabile und distinkte Subpopulationen angesehen wurden. Neuere Befunde zeigen aber, dass die Plastizität und Interkonvertierbarkeit dieser Subsets deutlich ausgeprägter ist, als bislang angenommen wurde. Demnach sind Th-Effektorfunktionen möglicherweise auch in späten Stadien immunpathologischer Erkrankungen noch therapeutisch modulierbar

Schlüsselwörter

T-Zell-Subsets · Zytokine · Plastizität · Autoimmunität · Entzündung

Effector function plasticity of T helper lymphocytes

Abstract

T helper (Th) cells are grouped into functionally different subsets (considered hitherto distinct and stable) according to their cytokine production. However, a number of recent findings show a much higher degree of Th cell plasticity and interconvertibility than previously assumed. Therefore, Th effector functions might be subject to therapeutic modulation even in late stages of immunopathological diseases.

Keywords

T cell subsets · Cytokines · Plasticity · Autoimmunity · Inflammation