

Z Rheumatol 2007 · 66:591–594  
 DOI 10.1007/s00393-007-0220-2  
 Online publiziert: 10. Oktober 2007  
 © Springer Medizin Verlag 2007

I. Irmiler · R. Bräuer  
 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Jena

# Paradoxe Rolle von Interferon- $\gamma$ bei Arthritis

Die Mitte der 1980er Jahre erfolgte funktionelle Unterteilung von T-Helfer- (Th-)Zellen anhand der von ihnen sezernierten Zytokine in sich wechselseitig regulierende Th1- und Th2-Subpopulationen fand rasch Eingang in das Konzept der Pathogenese T-Zell-vermittelter Autoimmunerkrankungen einschließlich der rheumatoiden Arthritis (RA). Demnach dominiert eine Th1-vermittelte pathogene Immunantwort über eine protektive Th2-Antwort. Eine Reihe von Befunden hat inzwischen gezeigt, dass dieses einfache Konzept der funktionellen Zuordnung zu einer Th-Zell-Subpopulation nicht immer mit Erkenntnissen aus experimentellen Modellen und klinischen Studien übereinstimmt. Insbesondere für Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), das typische Zytokin der Th1-Zellen, führten Untersuchungen an Tiermodellen zu Ergebnissen, die nicht der zugeordneten, die Entzündung und Arthritis fördernden Rolle entsprechen.

## Das proinflammatorische Th1-Zytokin Interferon- $\gamma$

Die Interferone wurden 1957 von Isaacs und Lindenmann entdeckt und waren damit die ersten Mitglieder der später als Zytokine bezeichneten Gruppe von zu meist glykosylierten Proteinen, die als Signalmoleküle zur Steuerung der Differenzierung und Proliferation von Zellen dienen. Während die Interferone vom Typ I (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) vorwiegend antivirale Funktionen haben, wird dem zum Typ II zugehörigen IFN- $\gamma$  eine proinflammatorische und immunmodulatorische Rolle zugeordnet.

Das IFN- $\gamma$  der adaptiven Immunantwort wird in T-Lymphozyten durch die Zytokine Interleukin- (IL-)12 und IL-18

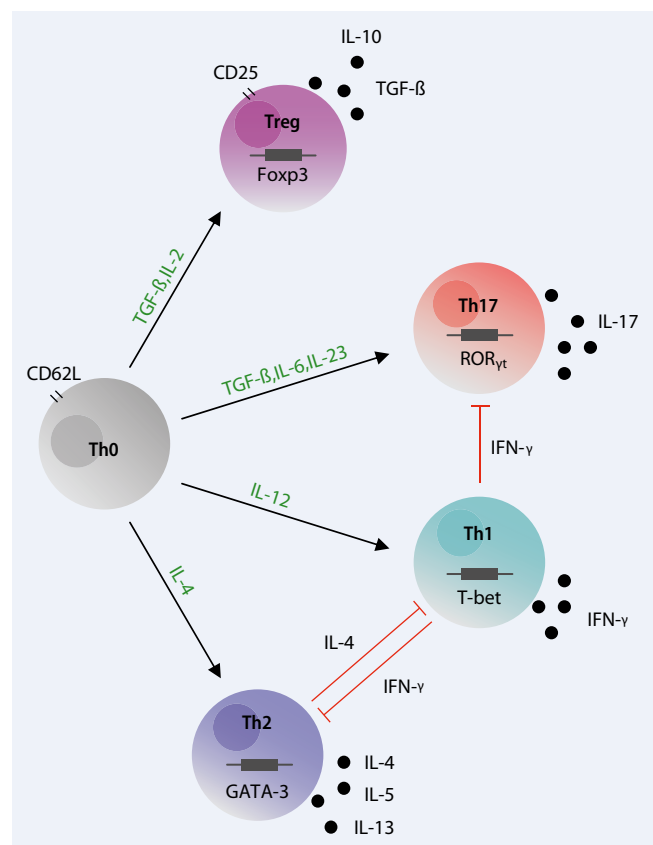
induziert, die vorwiegend von antigenpräsentierenden Zellen (aktivierte Makrophagen und dendritische Zellen) produziert werden. Makrophagen wiederum, als wichtige Säule der angeborenen Immunabwehr, werden durch IFN- $\gamma$  aktiviert, was u. a. zur erhöhten Phagozytose, gesteigerten Expression von Haupthistokompatibilitäts- (MHC-)Molekülen und Freisetzung von IL-12, reaktivem Stickstoffoxid (NO) und Sauerstoffradikalen führt. Somit nimmt IFN- $\gamma$  eine Schlüsselstellung zwischen angeborener und erworbener Immunabwehr ein. Neben der Aktivierung von Makrophagen sind die Indukti-

on der Expression der für die Antigenpräsentation wichtigen MHC-Klasse-II-Moleküle auf einer Reihe anderer Zelltypen und die Unterstützung der B-Zellen beim Isotypwechsel der Immunglobulinbildung weitere wichtige proinflammatorische Effekte von IFN- $\gamma$  [5].

## IFN- $\gamma$ wird in T-Lymphozyten durch IL-12 und IL-18 induziert

Aufgrund dieser Eigenschaften und da in der Synovialmembran von RA-Patienten hauptsächlich Th-Zellen vom Th1-Phänotyp nachweisbar sind, geht

**Abb. 1** ▶ Differenzierung der verschiedenen Subpopulationen von Th-Zellen und deren wechselseitige Beeinflussung. Unter Beteiligung von antigenpräsentierenden Zellen und abhängig vom vorhandenen Zytokinmilieu differenzieren naive CD62L<sup>+</sup>-Th-Zellen zu regulatorischen Th-Zellen (Treg) oder Effektorzellen vom Th1-, Th2- oder Th17-Typ. Jeder Th-Subtyp ist durch einen spezifischen Transkriptionsfaktor (Foxp3, ROR $\gamma$ t, Tbet, GATA-3) und eine charakteristische Zytokinsekretion gekennzeichnet



Z Rheumatol 2007 · 66:591–594  
DOI 10.1007/s00393-007-0220-2  
© Springer Medizin Verlag 2007

I. Irmiler · R. Bräuer

### Paradoxe Rolle von Interferon- $\gamma$ bei Arthritis

#### Zusammenfassung

Bei T-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA) werden Th1-Zellen und deren Zytokine, insbesondere Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), für die Induktion und Unterhaltung der chronischen Entzündung und Gewebsschädigung verantwortlich gemacht. In Untersuchungen an experimentellen Modellen konnte aber inzwischen gezeigt werden, dass IFN- $\gamma$  durchaus auch antiinflammatorisch wirken kann. In diesem Beitrag werden jüngste Ergebnisse diskutiert, die zeigen, dass IFN- $\gamma$  – neben seinen bekannten proinflammatorischen Effekten – ein ganz wichtiger Regulator von Entzündungs- und Immunreaktionen ist. Solche selbstregulatorischen Prozesse scheinen enorm wichtig zu sein, um überschießende Reaktionen zu hemmen und die Homöostase des Immunsystems zu erhalten oder wieder herzustellen.

#### Schlüsselwörter

Th1-Zellen · Interferon- $\gamma$  · Interleukin-17 · Autoimmunität · Rheumatoide Arthritis · Immunregulation

### Paradoxical role of interferon- $\gamma$ in arthritis

#### Abstract

In T cell-mediated autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, Th1 cells and their cytokines, especially interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), are responsible for the induction and persistence of chronic inflammation and tissue destruction. But emerging evidence from experimental models has demonstrated that IFN- $\gamma$  also possesses unexpected anti-inflammatory properties. The recent data discussed in this article indicate that beside the well-known proinflammatory efficacy, IFN- $\gamma$  may function as a master regulator of inflammation and immune responses. Such self-regulatory processes seem to play an important role in the inhibition of excessive responses and to maintain or reestablish homeostasis of the immune system.

#### Keywords

Th1 cells · Interferon- $\gamma$  · Interleukin-17 · Autoimmunity · Rheumatoid arthritis · Immune regulation

das Paradigma der RA von einer proinflammatorischen Rolle von IFN- $\gamma$  aus. Allerdings stellen widersprüchliche Befunde aus experimentellen Modellen der Arthritis und anderer Autoimmunerkrankungen die Allgemeingültigkeit dieses Konzepts, zumindest hinsichtlich der Rolle von IFN- $\gamma$ , zunehmend infrage.

### Antiinflammatorische Effekte von Interferon- $\gamma$ in experimentellen Arthritismodellen

Zwar hat IFN- $\gamma$  im Modell der Proteoglykan-induzierten Arthritis eine pathogene Wirkung – die Erkrankung setzt in Tieren mit inaktiviertem Gen für IFN- $\gamma$  später ein und ist schwächer ausgeprägt als im Wildtyp –, aber schon für das Modell der Kollagen-induzierten Arthritis (CIA) finden sich widersprüchliche Ergebnisse. Die Mehrzahl der publizierten Arbeiten über die Schwere und Inzidenz der Arthritis bei Tieren, bei denen die über IFN- $\gamma$  vermittelten Signalwege und Effektormechanismen auf der Ebene des Zytokins oder seines Rezeptors unterbrochen waren, weist IFN- $\gamma$  eine entzündungshemmende Rolle zu. In frühen Arbeiten finden sich aber auch gegenteilige Aussagen. Im Modell der Antigen-induzierten Arthritis (AIA) sind inzwischen nur protektive Effekte von IFN- $\gamma$  gefunden worden.

Auch Experimente mit neutralisierenden Antikörpern oder rekombinantem Zytokin in verschiedenen Arthritismodellen stellen die proinflammatorische Rolle von IFN- $\gamma$  infrage. In anderen Modellen von Autoimmunerkrankungen wird ebenfalls eine protektive Rolle von IFN- $\gamma$  beschrieben, so z. B. bei der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), dem Tiermodell der multiplen Sklerose [1, 4].

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass die Fähigkeit zu einer IFN- $\gamma$ -Antwort die Suszeptibilität für experimentelle Autoimmunerkrankungen steuern kann, eine für ein Zytokin höchst ungewöhnliche Eigenschaft. So entwickeln normalerweise nichtsuszeptible Mausstämmen eine CIA, wenn das Gen für IFN- $\gamma$  inaktiviert ist. In IFN- $\gamma$ -Rezeptor-defizienten DBA/1-Mäusen reicht sogar eine einzelne Injek-

tion von komplettem Freundschens Adjuvans aus, um eine Adjuvansarthritis auszulösen, was normalerweise nur in Ratten möglich ist.

Nicht nur bei Tiermodellen, auch Ergebnisse aus der RA-Forschung stehen nicht im Einklang mit einer proinflammatorischen Rolle von IFN- $\gamma$ . In der Synovialflüssigkeit von Patienten aus einem sehr frühen Stadium der RA kann im Gegensatz zu dem Th2-Zytokin IL-4 kaum IFN- $\gamma$  nachgewiesen werden, was seine Beteiligung an der initialen Phase der RA infrage stellt. Weiterhin weisen mit rekombinantem IFN- $\gamma$  behandelte Patienten im Ende der 1980er Jahre durchgeführten klinischen Studien eine gewisse Verbesserung und nicht die gemäß dem Th1/Th2-Paradigma zu erwartende Verschlimmerung der Arthritis auf.

### Neue Aspekte der Immunmodulation durch Interferon- $\gamma$

Die antiinflammatorischen Effekte von IFN- $\gamma$  sind die Folge der pleiotropen Wirkung des Zytokins. Über die Regulation der Expression von Adhäsionsmolekülen (z. B. CD62E, CD62P, CD54) und Chemokinen/Chemokinrezeptoren wird die Migration von Immunzellen zum Ort der Entzündung und somit die Stärke der Immunreaktion durch IFN- $\gamma$  beeinflusst. Aber auch die Aktivität von regulatorischen Th- (Treg-)Zellen wird bei der CIA und EAE durch IFN- $\gamma$  reguliert. In IFN- $\gamma$ -defizienten Mäusen ist deshalb die Bildung von Treg-Zellen deutlich verschlechtert.

In Transferexperimenten konnte kürzlich nachgewiesen werden, dass IFN- $\gamma$  in Th1-vermittelten Immunreaktionen eine duale Funktion hat. In der frühen Phase beschleunigt es die Entzündung, während es in der späten Phase den Prozess der Selbstlimitierung vermittelt. Eine durch IFN- $\gamma$  getriggerte antiinflammatorische Feedback-Regulation autoreaktiver T-Zellen wird auch bei der EAE und in der RA-Synovialmembran gefunden. In synovialen T-Zellen und Makrophagen erfolgt dies anscheinend über die Hochregulation inhibierender kostimulatorischer Moleküle und die Induktion proapoptischer Mechanismen.

Hier steht eine Anzeige.



In einem Transplantationsmodell bei der Ratte wurde jetzt gezeigt, dass IFN- $\gamma$  durch die Induktion immunsupprimierender Prozesse zum Überleben des Transplantats beiträgt. Über die Induktion von Indolamin-2,3-dioxygenase (IDO), einem wichtigen Enzym des Tryptophanstoffwechsels, in den endothelialen Zellen des Spenderorgans kommt es zur Hemmung der Proliferation und Steigerung der Apoptose reaktiver Effektor-T-Zellen und damit zur Entwicklung einer Immuntoleranz [6].

Ein weiterer neuer Aspekt der Immunmodulation durch IFN- $\gamma$  ist die Wirkung auf die in jüngster Zeit verstärkt in den Focus immunologischer Forschungen gerückten Th17-Zellen [5]. Die durch den Wachstumsfaktor TGF- $\beta$  und IL-6 vermittelte Induktion und Expansion dieser inflammatorischen, kürzlich in dieser Reihe bereits beschriebenen Th-Zell-Subpopulation [2] wird durch IFN- $\gamma$  gehemmt (Abb. 1). Jüngste Ergebnisse zeigen, dass die oben beschriebene Suszeptibilität von IFN- $\gamma$ -defizienten Tieren für die CIA bei normalerweise nichtsuszeptiblen Mausstämmen auf eine fehlende Regulation der IL-17-Antwort durch IFN- $\gamma$  zurückzuführen ist. Auch die massive Verschlimmerung der AIA in IFN- $\gamma$ -defizienten Mäusen ist mit einer exzessiven Bildung von IL-17 assoziiert und kann durch Anti-IL-17-Antikörper effektiv gehemmt werden. Diese neuartigen Befunde unterstreichen die duale Funktion von IFN- $\gamma$ , aber auch die Komplexität der zellulären Interaktionen bei der Induktion und Regulation von Immunreaktionen und Entzündungen.

### Fazit für die Praxis

Eine Vielzahl aktueller experimenteller Befunde zeigt, dass IFN- $\gamma$  neben seiner bekannten proinflammatorischen Arthritis-fördernden Funktion auch ein ganz wichtiger Regulator von Entzündungs- und Immunreaktionen ist. Solche selbstregulatorischen Prozesse sind enorm wichtig, um überschießende Reaktionen zu hemmen und die Homöostase des Immunsystems zu erhalten bzw. wieder herzustellen. Die unterschiedlichen, z. T. entgegengesetzten Funktionen von IFN- $\gamma$  in den verschiedenen Phasen von

Erkrankungen erschweren aber auch einen gezielten therapeutischen Einsatz. Gerade in Bezug auf die Wechselwirkung mit den sich in jüngster Zeit als Ansatzpunkt für die Therapie der RA herauskristallisierenden Th17-Zellen könnte IFN- $\gamma$  erneut therapeutisch interessant und erfolgversprechend werden.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. R. Bräuer**

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Jena  
Ziegelmühlenweg 1, 07740 Jena  
rolf.braeuer@med.uni-jena.de

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

### Literatur

1. Gutcher I, Becher B (2007) APC-derived cytokines and T cell polarization in autoimmune inflammation. *J Clin Invest* 117: 1119–1127
2. Kamradt T (2007) Th17-Zellen. *Z Rheumatol* 66: 54–55
3. Rosloniec EF, Latham K, Guedez YB (2002) Paradoxical roles of IFN- $\gamma$  in models of Th1-mediated autoimmunity. *Arthritis Res* 4: 333–336
4. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA (2004) Interferon- $\gamma$ : an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol* 75: 163–189
5. Steinman L (2007) A brief history of Th17, the first major revision in the Th1/Th2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 13: 139–145
6. Zhang J (2007) Yin and yang interplay of IFN- $\gamma$  in inflammation and autoimmune disease. *J Clin Invest* 117: 871–873

### Herbert-Lauterbach-Preis 2007

Durch die Vereinigung Berufsgenossenschaftlicher Kliniken wurde der Herbert-Lauterbach-Preis 2007 verliehen an Dr. Gerald Zimmermann, Professor Andreas Wentzen, Dr. Arash Moghaddam, Frau Dr. Marie Reumann, Dr. Philip Henle, Dr. Stefan Weiss, Frau Barbara Wangler, Frau Lisa Breier, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Ludwigshafen, für die Arbeit „TGF- $\beta$ 1 als pathophysiologischer Faktor bei der Frakturheilung“. Der Preis ist mit 7.500 Euro dotiert.

Die experimentelle und prospektive Studie untersucht Serum-Spiegel von Patienten mit normaler und verzögerter Frakturheilung. Anhand der statistischen Analyse kann die Studie nachweisen, dass bei Patienten mit verzögerter Frakturheilung eine deutlich geringere TGF- $\beta$  Konzentration 4 Wochen nach Unfall vorliegt. Dies weist darauf hin, dass möglicherweise durch eine fehlende Stimulierung über Wachstumsfaktoren in der frühen Frakturheilungsphase eine verzögerte Knochenbruchheilung ausgelöst werden kann. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass damit möglicherweise ein einfach bestimmbarer Marker vorhanden ist, der eine frühzeitige Erkennung und Therapie derartiger Frakturheilungsstörungen erlaubt.

*Quelle:*  
**Berufsgenossenschaftliches  
Unfallkrankenhaus Hamburg,  
www.buk-hamburg.de**