

**Redaktion**

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

S. Rutz · A. Scheffold  
 Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin

# Selbstlimitation entzündlicher T-Zell-Antworten

## Hilfe zur Selbsthilfe als therapeutisches Konzept

**Autoimmunkrankheiten liegen fehlerhaft regulierte Immunreaktionen zugrunde, die pathologische Reaktionen gegen Selbst bzw. die Chronifizierung der Entzündungsreaktion zur Folge haben. Bei beiden Prozessen versagen die natürlichen suppressiven Regulationsmechanismen des Immunsystems.**

### Negative Regulation von Immunantworten: regulatorische T-Zellen

Den T-Helfer- ( $T_H$ -)Zellen kommt eine Schlüsselposition zu, sowohl bei der Auslösung als auch der suppressiven Regulation der Immunreaktion. Unterschiedliche Effektor-T-Zellen, wie  $T_{H1}$ -,  $T_{H2}$ - oder  $T_{H17}$ -Zellen, die jeweils charakteristische Effektorzytokine, wie Interferon- ( $IFN$ -) $\gamma$ , Interleukin- ( $IL$ -) $4$  oder  $IL$ - $17$  ausschütten, aktivieren die Immunantwort, können aber auch zu Immunpathologien führen. Regulatorische T-Zellen ( $T_{Reg}$ ) hingegen besitzen suppressive Eigenschaften. Über die Ausschüttung immunsuppressiver Zytokine, wie Transforming Growth Factor- ( $TGF$ -) $\beta$  oder  $IL$ - $10$ , sowie weitere suppressive Mechanismen sind  $T_{Reg}$  in der Lage, die von den Effektorzellen vermittelten Immunreaktionen abzuschwächen oder gar zu verhindern.  $T_{Reg}$  sind als negative Regulatoren des Immunsystems essenziell. In ihrer Abwesenheit kommt es zu schweren Autoimmunerkrankungen. Aufgrund dieser Eigenschaften sind  $T_{Reg}$  derzeit die Hoffnungsträger für therapeutische Interventionen bei Autoimmunerkrankungen und in der Transplantationsmedizin. Ähnlich wie die Effektor-T-Zellen bilden  $T_{Reg}$  eine heterogene Gruppe von Zellen. Es werden die  $Foxp3^+$ -regulatorischen

T-Zellen, auch „natürliche“ regulatorische T-Zellen ( $nT_{Reg}$ ) genannt, die bereits im Thymus entstehen, von den in der Peripherie nach Antigenkontakt induzierten  $iT_{Reg}$ ,  $TR1$ - oder  $T_{H3}$ -Zellen unterschieden. Die alleinige Aufgabe dieser unterschiedlichen Populationen von  $T_{Reg}$  ist die Suppression von Immunantworten. Aufgrund dieser gegensätzlichen Funktionen wurde bisher eine Einteilung in proinflammatorische Effektor-T-Zellen und antiinflammatorische  $T_{Reg}$  vorgenommen (■ **Abb. 1**).

Diese strikte Trennung und die Fokussierung auf spezialisierte regulatorische T-Zellen als alleiniges therapeutisches Target lassen sich so aber wahrscheinlich nicht aufrechterhalten. Neuere Ergebnisse zeigen, dass sowohl  $T_{H1}$ - als auch  $T_{H17}$ -Zellen große Mengen des immunsuppressiven und antiinflammatorischen Zytokins  $IL$ - $10$  produzieren können. Diese Fähigkeit trägt offensichtlich entscheidend zur physiologischen Begrenzung der Entzündungsreaktion bei und stellt gleichzeitig einen attraktiven therapeutischen Ansatzpunkt dar.

### Selbstregulation von Immunantworten: von Infektionen lernen

Die überraschende Erkenntnis, dass inflammatorische  $T_H$ -Zellen selbst durch die Ausschüttung von  $IL$ - $10$  zur effektiven Begrenzung der Immunpathologie beitragen, stammt ursprünglich aus der Analyse von Infektionssituationen. Es ist bekannt, dass es in Abwesenheit von  $IL$ - $10$  zu starken Immunpathologien kommen kann. Ebenfalls seit langem bekannt ist, dass  $T_H$ -Zellen, die  $IFN$ - $\gamma$  und  $IL$ - $10$  koexprimieren, unter anderem bei chronischen Infektionen, sowohl in der Maus als auch beim Menschen auf-

treten. Erstmals wurden diese Zellen nach bronchoalveolärer Lavage bei Patienten mit aktiver pulmonaler Tuberkulose in hoher Frequenz isoliert. Sie wurden ebenfalls nach Infektionen mit *Borrelia burgdorferi* und *Toxoplasma gondii* beschrieben.

Erst kürzlich wurde jedoch die zentrale Bedeutung des von den proinflammatorischen Effektorzellen selbst produzierten  $IL$ - $10$  erkannt. So sind es  $IFN$ - $\gamma$  produzierende  $T_{H1}$ -Zellen, und nicht  $nT_{Reg}$ , die die entscheidende  $IL$ - $10$ -Quelle bei einer *T. gondii*-Infektion darstellen. Ebenso wie es ohne  $IL$ - $10$  zur Immunpathologie und Gewebeerstörung kommt, kann eine zu starke  $IL$ - $10$ -Produktion eine effektive Immunantwort verhindern. Dies wird beispielsweise in einem Mausmodell einer *Leishmania major*-Infektion beobachtet, in dem es, ebenfalls durch das von  $T_{H1}$ -Zellen produzierte  $IL$ - $10$ , zur Ausbildung chronischer Läsionen und zur Beeinträchtigung der Elimination des Erregers kommt. Für eine effektive Immunantwort ist somit die richtige Balance zwischen den von  $T_{H1}$ -Zellen produzierten proinflammatorischen Effektorzytokinen und dem immunsuppressiven  $IL$ - $10$  entscheidend. Die Manipulation dieses Gleichgewichts ist damit gleichzeitig ein potenter therapeutischer Interventionsansatz.

### Notch als Modulator der inflammatorischen T-Zell-Antwort

Um die Balance zwischen der  $IFN$ - $\gamma$ - und der  $IL$ - $10$ -Produktion durch  $T_{H1}$ -Zellen therapeutisch modulieren zu können, ist es wichtig zu verstehen, ob und durch welche Signale die  $IL$ - $10$ -Produktion induziert werden kann.

Naive  $T_H$ -Zellen differenzieren unter dem Einfluss des proinflammato-

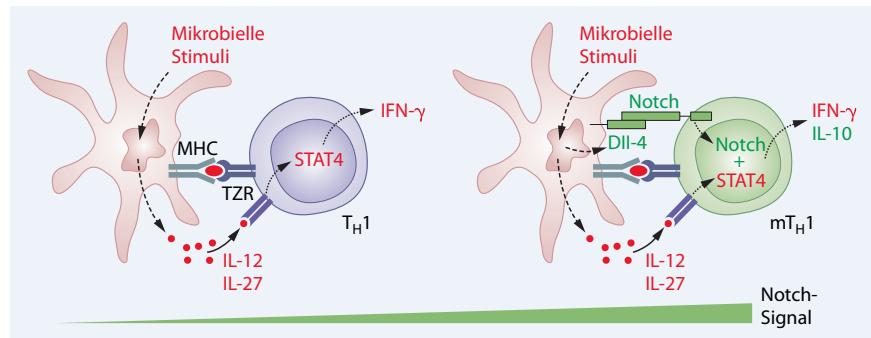
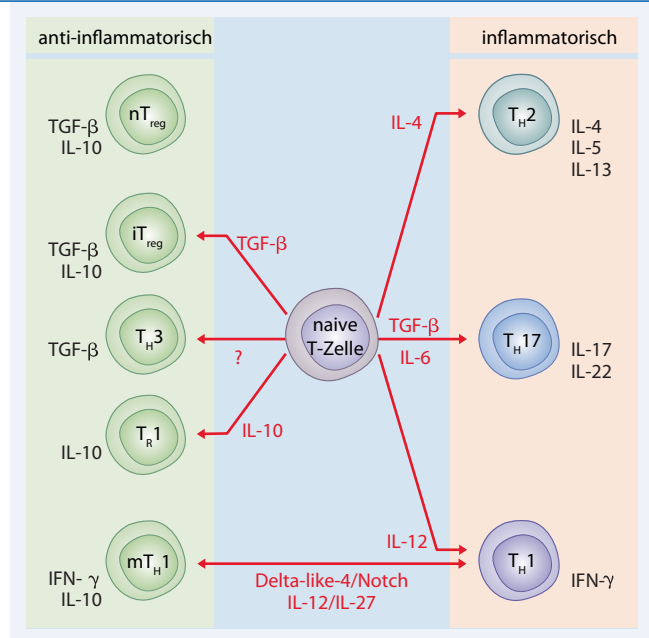
### Infobox 1 Zelluläre Signalwege STAT und Notch

Der JAK- (Janus-Kinase-)STAT- (Signal-Transducers-and-Activators-of-Transcription-)Signalweg dient eukaryotischen Zellen dazu, extrazelluläre Signale zu den Promotoren der Zielgene im Zellkern weiterzuleiten. Typische Liganden der beteiligten Zytokinrezeptoren sind neben Interferonen und Interleukinen auch Hormone. Im Gegensatz zu typischen Transmembranrezeptoren besitzen die meisten Zytokinrezeptoren des JAK-STAT-Wegs keine intrinsische Tyrosinkinaseaktivität. Sie wird von rezeptorassoziierten zytoplasmatischen Proteinen der Janus-Kinase-Familie bereitgestellt. Die neu entstandenen Phosphotyrosine am Rezeptor sind für die Weiterleitung des Signals entscheidend. Denn sie sind die Bindungsstelle für STATs, die anschließend selbst von den JAKs an einem Tyrosin phosphoryliert werden, so dass auch auf ihrer Oberfläche eine STAT-Bindungsstelle entsteht. Nach Dissoziation vom Rezeptor können somit 2 STATs dimerisieren. Je nach Rezeptor und Ligand kommt es zur Homo- oder Heterodimerisierung bestimmter STATs. Das aktivierte Dimer wird in den Kern transloziert, wo es als Transkriptionsfaktor wirkt.

Die evolutionär stark konservierten Notch-Rezeptoren sind Moleküle, die sich auf der Oberfläche unterschiedlichster Zelltypen im Organismus befinden. Ihre Funktion steht immer im Zusammenhang mit der Steuerung von Differenzierungsprozessen. Diese Vorgänge sind für die Embryonalentwicklung, aber auch für die Bildung der Zellen des Immunsystems von Bedeutung. Bei Vertebraten kommen 4 Notch-Rezeptoren vor (Notch-1, -2, -3 und -4), die mit Liganden der Jagged-Familie (Jagged-1 und -2) oder der Delta-like-Familie (Delta-like-1, -3 und -4) interagieren. Da sowohl Notch als auch seine Liganden membrangebundene Proteine sind, stellt der Notch-Signalweg ein Mittel der Kommunikation benachbarter Zellen während des Zell-Zell-Kontakts dar. Funktionell betrachtet ist Notch gleichermaßen ein membrangebundener Transkriptionsfaktor. Die Notch-vermittelte Signaltransduktion ist daher überaus direkt und bedarf keiner zusätzlichen Second Messenger. Die Bindung eines Liganden an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors führt zur Freisetzung der intrazellulären Domäne des Rezeptors ins Zytosol. Von dort transloziert sie in den Zellkern, wo sie die Transkription verschiedener Zielgene aktiviert.

rischen Zytokins IL-12, das von dendritischen Zellen z. B. nach Kontakt mit Pathogenen produziert wird, zu IFN- $\gamma$  sezernierenden T<sub>H</sub>1-Zellen. Bereits seit langem ist bekannt, dass eine wiederholte Stimulation der T-Zellen in Gegenwart von IL-12 auch die Expression von IL-10 för-

**Abb. 1** ► Populationen inflammatorischer und antiinflammatorischer T<sub>H</sub>-Zellen und der zugehörigen Differenzierungswege. Notch moduliert die Balance zwischen pro- und antiinflammatorischen Eigenschaften von T<sub>H</sub>1-Zellen



**Abb. 2** ▲ Differenzierung von T<sub>H</sub>1-Zellen unter dem Einfluss proinflammatorischer Zytokine der IL-12-Familie. Die zusätzliche Aktivierung des Notch-Signalwegs durch den Liganden Delta-like-4 (DII-4) führt zur Induktion des immunsuppressiven Zytokins IL-10 zusätzlich zum proinflammatorischen IFN- $\gamma$ . Sowohl die Zytokine der IL-12-Familie als auch der Notch-Ligand Delta-like-4 werden durch die gleichen mikrobiellen Stimuli induziert

dert. Kürzlich wurde zudem beschrieben, dass IL-27, ein weiteres von dendritischen Zellen produziertes Zytokin der IL-12-Familie, ebenfalls die Expression von IL-10 in T<sub>H</sub>1-Zellen induziert. Somit sind es die gleichen proinflammatorischen Zytokine, die einerseits die T<sub>H</sub>1-Polarisierung und die Produktion proinflammatorischer Effektorzytokine bewirken, andererseits die Signale für die negative Regulation bereitstellen. Wie ist dies auf molekularer Ebene zu erklären?

Mit dem Notch-Signalweg (► **Info-box 1**) konnten wir kürzlich einen übergeordneten Schalter bzw. Verstärker dieser dichotomen T<sub>H</sub>1-Funktionen identifizieren, der sowohl in vitro als auch in vivo die IL-10-Produktion von T<sub>H</sub>1-Zellen reguliert. In Anwesenheit von IL-12 oder

IL-27 führt die Aktivierung des Notch-Rezeptors in den T<sub>H</sub>1-Zellen zu einer Potenzierung der IL-10-Produktion, ohne dass hierdurch die IFN- $\gamma$ -Produktion der Zellen abgeschwächt wird (► **Abb. 2**). STAT4, welches das IL-12- und IL-27-Signal in der Zelle vermittelt, ist für diesen kombinierten Notch-Zytokin-Effekt essenziell. In Abwesenheit von STAT4 zeigt Notch nur eine schwache Wirkung auf die IL-10-Produktion.

Bisher wurden Notch-Signale als direkte Induktoren verschiedener T-Zell-Differenzierungswege beschrieben (T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>2, T<sub>R</sub>1). Unsere Arbeiten zeigen jedoch, dass die Wirkung von Notch vor allem im Zusammenspiel mit zusätzlichen Differenzierungssignalen effektiv ist und weisen Notch damit eine übergeordnete

Z Rheumatol 2008 · 67:500–502  
DOI 10.1007/s00393-008-0343-0  
© Springer Medizin Verlag 2008

S. Rutz · A. Scheffold  
**Selbstlimitation entzündlicher  
T-Zell-Antworten.  
Hilfe zur Selbsthilfe als  
therapeutisches Konzept**

### Zusammenfassung

Regulatorische T-Zellen bilden einen Forschungsschwerpunkt auf dem Gebiet der Autoimmunität. Neuere Ergebnisse zeigen jedoch, dass proinflammatorische T<sub>H</sub>1-Zellen selbst wichtige immunregulatorische Funktionen ausüben. Dieser physiologische Selbstkontrollmechanismus besitzt großes therapeutisches Potenzial.

### Schlüsselwörter

Notch · Interleukin-10 · Interleukin-12 · Immunregulation · T-Helfer-1-Zellen

### Self-limitation of inflammatory T-cell responses. Help to self- help as a therapeutic concept

### Abstract

Regulatory T cells are in the focus of research on autoimmunity. However, recent findings suggest that pro-inflammatory T<sub>H</sub>1 cells themselves exert important immunoregulatory functions. This physiological self-limiting mechanism holds great promise for therapeutic interventions.

### Keywords

Notch · Interleukin-10 · Interleukin-12 · Immune regulation · T-helper 1 cell

Funktion als Modulator oder molekularer Schalter der T-Zell-Reaktion auf Einflüsse aus der Umgebung zu.

### Der Notch-Signalweg reguliert die IL-10- Produktion in T<sub>H</sub>1-Zellen

Interessanterweise kann die Modulation durch Notch auch in bereits differenzierten T<sub>H</sub>1-Zellen erfolgen. In therapeutischer Hinsicht ist wichtig, dass die durch Notch/STAT4 modifizierten T<sub>H</sub>1-Zellen ihre proinflammatorische Wirkung in vivo einbüßen und sogar T<sub>H</sub>1-vermittelte Immunreaktionen aktiv unterdrücken können. Die Intervention über den Notch-Signalweg eröffnet damit erstmals die Möglichkeit, bei einer etablierten T<sub>H</sub>1-Immunpathologie gezielt eine Modulation der proinflammatorischen Effektorzellen zu erreichen. Sie können nicht nur abgeschaltet werden, sondern darüber hinaus eine suppressorische Funktion erhalten.

### Das Notch-Notch-Ligandensystem und therapeutische Ansatzpunkte

Das Notch-Notch-Liganden-System besteht in Vertebraten aus den Rezeptoren Notch-1 bis -4, wobei für T-Zellen vor allem Notch-1 und -2 relevant sind. Die beiden Notch-Ligandenfamilien „Jagged“ (Jagged-1 und -2) sowie „Delta-like“ (Delta-like-1, -2, -4) werden auf Immunzellen im nicht aktivierten Zustand nur schwach exprimiert. Interessant ist, dass Delta-like-4 durch verschiedene mikrobielle Stimuli auf dendritischen Zellen, als den wichtigsten antigenpräsentierenden Zellen, bis zu 1000-fach induziert wird. In-vitro-Analysen zeigen auch, dass nur die Liganden der Delta-like-Familie, insbesondere Delta-like-4, IL-10 induzieren, während Jagged nicht wirksam zu sein scheint.

Dendritische Zellen produzieren nach Stimulation mit mikrobiellen Bestandteilen also nicht nur die T<sub>H</sub>1-fördernden Zytokine IL-12 und IL-27, sondern gleichzeitig den modulierenden Notch-Liganden Delta-like-4. Offensichtlich ist die IL-10-Produktion ein physiologischer Bestandteil des T<sub>H</sub>1-Differenzierungswegs. Die Stärke der IL-10-Produktion und damit die Balance zwischen pro- und antiinflammatorischer Wirkung wird vermutlich durch

Dosis, Wirkungsdauer oder Zeitpunkt der verschiedenen Stimuli bestimmt.

Therapeutische Ansatzpunkte ergeben sich für entzündliche Erkrankungen durch die Verstärkung des Notch-STAT4-Signals, beispielsweise durch Anti-Notch-Antikörper, rekombinant hergestellte Notch-Liganden der Delta-like-Familie oder durch Vakzinierung mit Delta-like exprimierenden dendritischen Zellen. In anderen Fällen, wie z. B. chronischen Infektionen, in denen Erreger nicht wirksam eliminiert werden, oder auch in der Tumorbekämpfung, kann es umgekehrt sinnvoll sein, die IL-10-Produktion zu begrenzen, um eine wirksame Immunreaktion zu ermöglichen oder zu verstärken.

Es wäre zudem interessant zu untersuchen, ob bei Patienten mit Entzündungs- oder Autoimmunkrankheiten Defekte im Notch-System nachweisbar sind, die beispielsweise eine verminderte Fähigkeit zur IL-10-Produktion und dadurch eine verstärkte Entzündungsreaktion zur Folge haben.

### Fazit für die Praxis

**Die Entschlüsselung der selbstlimitierenden Funktion inflammatorischer T-Zellen bei der Kontrolle von Immunpathologien und der molekularen Details der IL-10 Expression könnte eine Neuorientierung bei der Suche nach neuen Therapiewegen bewirken.**

### Korrespondenzadresse

**A. Scheffold**  
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
scheffold@drfz.de

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

### Literatur

1. Lan RY, Ansari AA, Lian ZX et al. (2005) Regulatory T cells: development, function and role in autoimmunity. *Autoimmun Rev* 4: 351–363
2. Li MO, Flavell RA (2008) Contextual regulation of inflammation: a duet by transforming growth factor-beta and interleukin-10. *Immunity* 28: 468–476
3. Osborne BA, Minter LM (2007) Notch signalling during peripheral T-cell activation and differentiation. *Nat Rev Immunol* 7: 64–75
4. Rutz S, Janke M, Kassner N et al. (2008) Notch regulates IL-10 production by T helper 1 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 3497–3502