Erweitertes Abstract
Extended Abstract

Allergologie, Jahrgang 33, Nr. 5/2010, S. 211–214

Immuntherapie erweitert: neue T-Helfer-Zell-Populationen im Zentrum neuer Therapiestrategien

S. Eyerich[1], C. Traidl-Hoffmann[1,2], J. Ring[2], H. Behrendt[1], A. Cavani[3], C. Schmidt-Weber[4] und K. Eyerich[1]

[1]ZAUM – Zentrum Allergie und Umwelt, Helmholtz-Zentrum München/Technische Universität München, [2]Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München, [3]Laboratory of Immunology, Istituto Dermopatico DellImmacolata, Rom, Italy, [4]Molecular Immunology, Department of Allergy and Clinical Immunology, National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, United Kingdom

Schlüsselwörter
T-Zelle – Th17 – Th22 – Immuntherapie

Key words
T cell – Th17 –Th22 – immunotherapy

Manuskript-Eingang
Received for publication
22. Dezember 2009

Peer-reviewed

Manuskript-Annahme
Accepted for publication
26. Januar 2010

© 2010
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 0344-5062

T- und B-Zellen bilden das immunologische Gedächtnis, wobei die T-Zellen die Antikörperproduktion der B-Zellen koordinieren. Auch die Eliminierung von Mikroorganismen und geschädigten körpereigenen Zellen wird durch zytotoxische T-Zellen vermittelt. Lange Zeit galt das in den 80er Jahren von Mosmann und Coffman vorgeschlagene Th1/Th2-Konzept [1], nach dem zwei funktionell unterschiedliche T-Zell-Populationen existieren: Die Th1-Zellen, charakterisiert durch die Sekretion des Zytokins IFN-γ, und Th2-Zellen, die IL-4, IL-5 und IL-13 sezernieren. In der Folge konnte gezeigt werden, dass Th1-Zellen hauptsächlich die Immunreaktion gegen Viren und intrazelluläre Bakterien steuern, während Th2-Zellen in der Abwehr von Parasiten eine wichtige Rolle spielen. Neben dieser physiologischen Reaktion sind Th2-Zellen wesentlich an der Entstehung von Allergien beteiligt. Diese Beobachtung trug zur Klärung des Wirkmechanismus einer lange bekannten Therapieform bei, nämlich der allergenspezifischen Immuntherapie (auch Hyposensibilisierung genannt), eine der wenigen kausalen Therapien der Medizingeschichte [2]. Man geht hierbei davon aus, dass die Verabreichung niedriger Mengen des symptomauslösenden Allergens zu einer Verschiebung des Th1/Th2-Gleichgewichts in Richtung Th1 führt und damit Allergien wirksam bekämpfen kann [3].

Bereits vorher war allerdings die Existenz einer zweiten Klasse von T-Zellen vermutet worden, welche die Immunantwort unterdrücken und damit antientzündlich wirken. Diese zunächst "T-Suppressor-Zellen" genannte Untergruppe von T-Helfer-Zellen geriet jedoch lange ins Abseits der immunologischen Forschung, weil es an zuverlässigen Markern für die Identifizierung der Zellen mangelte. Erst mit der Beschreibung von CD25 als charakteristisch für die nun "regulatorische T-Zellen" (Treg) genannten Zellen konnten Funktion, Morphologie und Genese der Tregs näher untersucht werden [4]. Heute sind einige Untergruppen von regulatorischen T-Zellen bekannt – die zirkulierenden, sogenannten "naturally occuring" Tregs, die durch die Expression des Transkriptionsfaktors "Foxp3" charakterisiert sind und zellkontaktabhängig die Immunantwort unterdrücken; induzierbare Tregs, die unter dem Einfluss der Zytokine IL-2 und TGF-β aus naiven T-Zellen differenzieren, sowie die zwei Untergruppen Th3-Zellen (TGF-β-Produktion) und Tr1-Zellen (IL-10-Produktion) [5].

Alle Mitglieder der Treg-Familie unterdrücken die T-zelluläre Immunantwort auf verschiedene Weise, etwa durch Sekretion inhibitorischer Zytokine (TGF-β, IL-10), durch Entzug von Wachstumsfaktoren (wie dem an CD25-bindenden IL-2) oder über kontaktabhängige, möglicherweise zytotoxische Mechanismen (Apoptose, Perforin Granzym-Signalkaskade). Es liegt nahe, dass Tregs ebenfalls in die Pathogenese allergischer Er-

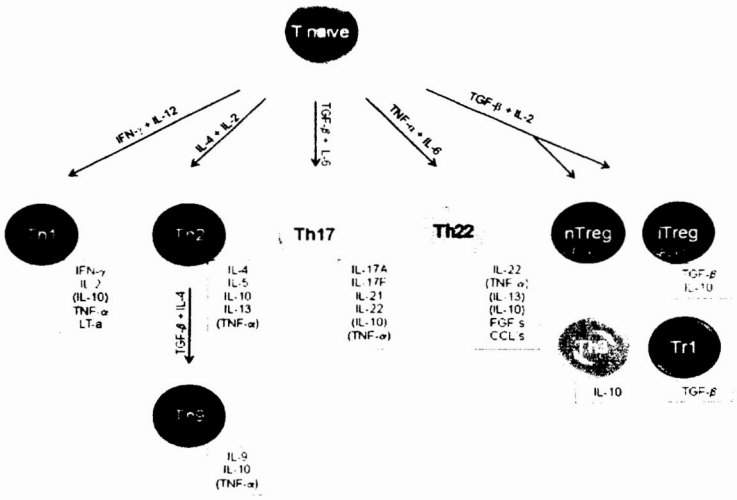

Abb. 1. Bisher beschriebene Vertreter der T-Helfer-Zell-Familie, deren Differenzierung aus naiven T-Zellen, charakteristische Transkriptionsfaktoren (kursiv) und sezernierte Zytokine (graugerahmte Boxen).

krankungen eingebunden sind. Diese Hypothese einer erniedrigten Zahl bzw. Funktion von Tregs bei allergischen Erkrankungen wie dem atopischen Ekzem wurde durch verschiedene Studien erhärtet [6]. Ziel zahlreicher Immuntherapie-Strategien ist demnach eine Induktion von allergenspezifischen regulatorischen T-Zellen. Mit der Induktion der regulatorischen T-Zellen im Verlauf der Immuntherapie geht auch die Induktion des IgG4 einher, das bei ausreichend entwickelter Avidität das IgE verdrängen kann und somit zur Kontrolle der IgE-vermittelten Hypersensitivität führen kann. Der kausale Zusammenhang zwischen Tregs und IgG4 ist noch nicht komplett verstanden, wobei es Hinweise gibt, dass IL-10 in diesem Prozess eine Rolle spielen könnte.

Erst in den letzten 5 Jahren wurden Hinweise auf die Existenz einer weiteren Klasse von T-Zellen gefunden, die im Unterschied zu den bisher beschriebenen T-Zellen keinen oder nur einen geringen Einfluss auf andere Immunzellen hat, wohl aber enge Wechselwirkungen mit Epithelzellen peripherer Organe eingeht. Zu dieser Klasse der "gewebeinstruierenden T-Zellen" gehören die seit Längerem bekannten Th17- sowie die 2009 erstmals beschriebenen Th22-Zellen [7, 8, 9]. Das charakteristische Wirkprofil der Th17- und Th22-Zellen kommt durch die Verteilung der Rezeptoren für die von ihnen sezernierten Leitzytokine IL-17A/F (IL-17RA, IL-17RC) bzw. IL-22 (Heterodimer aus IL-10R2 und IL-22R) zustande: Diese werden praktisch ausschließlich auf Gewebezellen verschiedener Organe (Haut, Leber, Lunge, Gelenke) [10, 11, 12] exprimiert. Entsprechend dieser Rezeptor-Verteilung liegt die vermutete primäre Funktion der Th17- und Th22-Zellen darin, die Homöostase des Organismus mit symbiotischen, aber auch (fakultativ) pathogenen Keimen zu gewährleisten. Beide Zelltypen induzieren eine starke innate Immunantwort [13] (Produktion antimikrobieller Peptide wie z.B. von sogenannten Defensinen) auf Epithelzellen. Folgerichtig kommt es bei einem Defekt dieser T-Zell-Klasse zu chronisch-rezidivierenden Infektionen von Haut und Schleimhäuten, nicht aber zu systemischen Infektionen; dies ist der Fall etwa bei dem seltenen Krankheitsbild der "chronisch-mukokutanen Candidose" [14] oder dem ebenfalls sehr seltenen autosomal-dominanten "Hyper-IgE-Syndrom" [15].

Th17-Zellen kommt darüber hinaus eine per se entzündliche Wirkung zu: Sie verstärken die Wechselwirkungen zwischen Leukozyten und Epithelzellen (durch Induktion von Adhäsionsmolekülen [16]) und fördern die Rekrutierung weiterer Immunzellen wie neutrophiler Granulozyten (durch Induktion von Chemokinen wie IL-8 [17]). Th22-Zellen dagegen stellen primär gewebeschützende Zellen dar, die den Zelltod von Epithelzellen teilweise verhindern und deren Regenerationsfähigkeit (Inhibierung von differenzierenden Faktoren [18], Induktion von Proliferation [19]) erhöhen. Dadurch spielen sie eine wichtige Rolle zum Beispiel in der Wundheilung. Im entzündlichen Kontext können aber auch diese Zellen für den Organismus schädlich sein.

Neue Arbeiten zeigen, dass etwa Ekzem-Reaktionen initial meist allergenspezifisch sind und durch Th1 (z.B. Kontaktekzem) oder Th2 (z.B. atopisches Ekzem) ausgelöst werden können. Im weiteren Verlauf spielen sich jedoch gewebespezifische Prozesse ab, die nicht mehr durch das auslösende Allergen induziert werden, sondern durch unspezifische Entzündungsreaktionen, eventuell auch durch einwandernde Mikroorganismen nach Barriereschädigung oder sogar durch Autoimmunreaktionen gegen beim Zellzerfall freiwerdende Produkte. In diese "zweite Wel-

le" der Entzündungsreaktion sind nun Th17- und Th22-Zellen eingebunden. Bisher wurden keine allergenspezifischen Th17- und Th22-Zellen beschrieben, wohl aber eine klare Assoziation mit Mikroorganismen wie Pilzen (Candida albicans [14]) oder Bakterien (*Staphylococcus aureus* [20], Leishmanien [21], Francisellen [22]) und interessanterweise auch mit vielen Autoimmunerkrankungen (Psoriasis [23], rheumatoide Arthritis [24], multiple Sklerose [25], entzündliche Darmerkrankungen [26, 27]). Daraus wird zunehmend deutlich, dass gewebeinstruierende T-Zellen in der zweiten Phase der Entzündungsreaktion im Gewebe eine wichtige Rolle spielen, was zwei klinische Konsequenzen nach sich zieht:

- Initiale Entzündungsreaktionen sollten frühzeitig und konsequent behandelt werden, um ein Eintreten in die "zweite Welle" zu verhindern. Dies kann etwa beim atopischen Ekzem durch konsequente lokale Therapie und Überwindung der "Kortison-Angst" erreicht werden.
- Bereits chronifizierte Ekzeme bzw. chronisches Asthma sollten mit zielgerichteten Therapien behandelt werden, die insbesondere auf die Wirkung von Th17- und Th22-Zellen fokussiert sind. Derzeit werden Versuche durchgeführt, die auf die Induktion von Th17-Zellen abzielen (anti-IL-23) sowie auf Effektorfunktionen von Th17- und Th22-Zellen (anti-IL-17 und anti-IL-22). Vielversprechend und zum Teil bereits in der klinischen Anwendung sind auch Ansätze, die die Wirkung von Th17- und Th22-Zellen indirekt angehen: IL-4 etwa inhibiert die protektiven Effekte von IL-17 in der Haut, weswegen eine Studie zur Wirkung von anti-IL-4 bei Asthma derzeit am Imperial College in London durchgeführt wird; weithin bekannt ist die Therapie mit TNF-α-Blockern, die sowohl bei der Psoriasis als auch der rheumatoiden Arthritis und bei entzündlichen Darmerkrankungen mit sehr großem Erfolg eingesetzt wird [28]. Interessanterweise besteht eine sehr enge Wechselwirkung zwischen IL-22 und TNF-α, welche die Wirksamkeit von anti-TNF in der "zweiten Welle" der Entzündungsreaktion mit erklären könnte. Therapien, die auf ein direktes Ausschalten von Th17- bzw. Th22-Zellen zielen, setzen spezifische Oberflächenmarker voraus, die derzeit noch nicht hinreichend bekannt sind; die Chemokin-Rezeptoren CCR6 (Th17) und CCR10 (Th22) könnten jedoch erste Anhaltspunkte darstellen.

Ein besseres Verständnis der T-Zell-Familie, ihrer Untertypen und deren Funktion hilft somit einerseits neue Therapiestrategien zu entwickeln und andererseits die für jedes Stadium der Erkrankung richtige und spezifische Therapie zu finden.

Literatur

[1] *Mosmann TR et al.* Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol. 1986; *136:* 2348-2357.

[2] *Ring J.* Allergy in practice; Chapter: Allergy prevention and therapy. Berlin: Springer; 2005. 218-247.

[3] *Durham SR.* Allergen immunotherapy (desensitisation) for allergic diseases. Clin Med. 2006; *6:* 348-351.

[4] *Sakaguchi S et al.* Immunologic tolerance maintained by CD25+CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. Immunol Rev. 2001; *182:* 18-32.

[5] *Liu H, Leung BP.* CD4+CD25+ regulatory T cells in health and disease. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2006; *33:* 519-524.

[6] *Verhagen JAM, Traidl-Hoffmann C, Schmid-Grendelmeier P, Hijnen D, Knol EF, Beherendt H, Blaser K, Akdis CA.* Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. J Allergy Clin Immunol. 2006; *117:* 176-183.

[7] *Duhen T et al.* Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. Nat Immunol. 2009; *10:* 857-863.

[8] *Eyerich S et al.* Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. J Clin Invest. 2009; *119:* 3573-3585.

[9] *Trifari S et al.* Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. Nat Immunol. 2009; *10:* 864-871.

[10] *Haudenschild D et al.* Soluble and transmembrane isoforms of novel interleukin-17 receptor-like protein by RNA splicing and expression in prostate cancer. J Biol Chem. 2002; *277:* 4309-4316.

[11] *Wolk K et al.* IL-22 increases the innate immunity of tissues. Immunity. 2004; *21:* 241-254.

[12] *Hou W et al.* Th17 cells enhance viral persistence and inhibit T cell cytotoxicity in a model of chronic virus infection. J Exp Med. 2009; *206:* 313-328.

[13] *Liang SC et al.* Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. J Exp Med. 2006; *203:* 2271-2279.

[14] *Eyerich K et al.* Patients with chronic mucocutaneous candidiasis exhibit reduced production of Th17-associated cytokines IL-17 and IL-22. J Invest Dermatol. 2008; *128:* 2640-2645.

[15] *Ma CS et al.* Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. J Exp Med. 2008; *205:* 1551-1557.

[16] *Albanesi C et al.* IL-17 is produced by nickel-specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: synergistic or antagonist effects with IFN-gamma and TNF-alpha. J Immunol. 1999; *162:* 494-502.

[17] *Albanesi C et al.* Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma- and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes. J Invest Dermatol. 2000; *115:* 81-87.

[18] *Boniface K et al.* IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. J Immunol. 2005; *174:* 3695-3702.

[19] *Wolk K et al.* IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. Eur J Immunol. 2006; *36:* 1309-1323.

[20] *Eyerich K et al.* IL-17 in atopic eczema: linking allergen-specific adaptive and microbial-triggered innate immune response. J Allergy Clin Immunol. 2009; *123:* 59-66, e54.

[21] *Pitta MG et al.* IL-17 and IL-22 are associated with protection against human kala azar caused by Leishmania donovani. J Clin Invest. 2009; *119:* 2379-2387.

[22] *Lin Y et al.* Interleukin-17 is required for T helper 1 cell immunity and host resistance to the intracellular pathogen Francisella tularensis. Immunity. 2009; *31*: 799-810.

[23] *Fitch E et al.* Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. Curr Rheumatol Rep. 2007; *9:* 461-467.

[24] *Zrioual S et al.* IL-17RA and IL-17RC receptors are essential for IL-17A-induced ELR+ CXC chemokine expression in synoviocytes and are overexpressed in rheumatoid blood. J Immunol. 2008; *180:* 655-663.

[25] *Li Y et al.* Increased IL-23p19 expression in multiple sclerosis lesions and its induction in microglia. Brain. 2007; *130:* 490-501.

[26] *Leppkes M et al.* RORgamma-expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F. Gastroenterology. 2009; *136:* 257-267.

[27] *Fujino S et al.* Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. Gut. 2003; *52:* 65-70.

[28] *Gisondi P, Girolomoni G.* Biologic therapies in psoriasis: a new therapeutic approach. Autoimmun Rev. 2007; *6:* 515-519.

Dr. med. K. Eyerich
Zentrum Allergie und Umwelt
Hemholtz-Zentrum München
Technische Universität München
Biedersteiner Straße 29
D–80802 München
e-mail: kilian.eyerich@lrz.tu-muenchen.de