

Dr. Caroline Spee-Mayer

Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Gabriela Riemekasten „Rheumatologie und Klinische Immunologie“
Liaison-Gruppe des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums und der Charité Berlin

„Regulatory T cells and Interleukin-2 in the pathogenesis and the treatment of SLE“

CD4+Foxp3+ regulatorische T Zellen (Treg) spielen eine essentielle Rolle in der Aufrechterhaltung der peripheren immunologischen Selbsttoleranz, indem sie die Aktivierung und Expansion autoreaktiver Zellen kontrollieren und somit die Entstehung von Autoimmunität verhindern. Die periphere Homöostase der Treg Population ist von Signalen abhängig, die durch das Zytokin Interleukin-2 (IL-2) vermittelt werden. Sowohl eine mangelhafte IL-2 Produktion, als auch Veränderungen in der Treg Population wurden im Zusammenhang mit der chronischen Autoimmunkrankheit Systemischer Lupus erythematosus (SLE) beschrieben. Jedoch wurde ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen diesen beiden Auffälligkeiten und der Pathogenese des SLE bis jetzt nicht aufschlussreich untersucht.

Wir konnten nun zeigen, dass Treg von SLE Patienten eine geringere Expression der IL-2 Rezeptoruntereinheit CD25 auf der Zelloberfläche aufweisen und außerdem das homöostatische Gleichgewicht zwischen Treg und konventionellen CD4+Foxp3- T Zellen in Richtung einer überschießenden Proliferation der konventionellen T Zell Population gestört ist. In vitro Experimente zeigten außerdem, dass tatsächlich die mangelnde IL-2 Produktion der CD4+ T Zellen von SLE Patienten für die niedrige CD25 Expression der Treg verantwortlich zu sein scheint. Des Weiteren wurde eine hohe CD25 Expression mit verstärkter Proliferation, sowie der Aktivierung und suppressiven Funktion der Treg Zellen in Zusammenhang gebracht. Folglich konnte der Verlust von Treg mit hoher CD25 Expression beim SLE mit einem Defizit an funktionell und metabolisch aktiven Treg assoziiert werden. Der Verlust von Treg mit hoher CD25 Expression, sowie das homöostatische Ungleichgewicht zwischen Treg und konventionellen T Zellen, korrelierte außerdem mit einer erhöhten Krankheitsaktivität der SLE Patienten, was auf eine wichtige Rolle des IL-2 Defizits für die Pathogenese des SLE hindeutete.

Anschließend konnten wir in in vitro Experimenten, in denen Zellen von SLE Patienten mit IL-2 stimuliert wurden, zeigen, dass die CD25 Expression der Treg wieder hergestellt werden kann. Zusätzlich wurde durch Stimulation mit IL-2 auch das Überleben der Treg erhöht. Der Vergleich mit anderen Lymphozyten Populationen zeigte, dass vor allem niedrige IL-2 Konzentrationen selektiv auf die Treg Population wirken, während andere Immunzellen nur wenig beeinflusst werden.

Basierend auf diesen Ergebnissen konnten wir eine klinische Studie mit niedrig dosiertem IL-2 zur Therapie von Patienten mit refraktärem SLE implementieren. Die Behandlung mit niedrig dosiertem IL-2 führte zu einer selektiven peripheren Expansion aus dem Thymus stammender und suppressiver Treg mit stark erhöhter CD25 Expression, und verbesserte das homöostatische Gleichgewicht zwischen Treg und konventionellen T Zellen. Gleichzeitig wurden diese immunologischen Effekte von einer klinischen Remission in drei der fünf mit IL-2 behandelten SLE Patienten begleitet.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse der Arbeit auf eine wichtige Rolle des IL-2 Defizits für die Veränderungen in der Treg Population und die Pathogenese des SLE hin. Sie liefert die Grundlagen für die klinische Translation einer interleukin-2-basierten Therapie als neue Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit SLE, die spezifisch auf die pathogenetischen Mechanismen beim SLE gerichtet ist.

English version

CD4+Foxp3+ regulatory T cells (Treg) are essential mediators for the preservation of peripheral immunologic self-tolerance by limiting the activation and expansion of auto-reactive cells and thus preventing autoimmunity. The peripheral homeostatic maintenance of the Treg population is dependent on signals provided by the cytokine Interleukin-2 (IL-2). The chronic autoimmune disease systemic lupus erythematosus (SLE) has been associated with a deficient production of IL-2 and with abnormalities in the Treg population. However, a possible causal relationship between these two features and SLE pathogenesis has not been adequately investigated so far.

We could now show that Treg from SLE patients exhibit a reduced expression of the IL-2 receptor subunit CD25 at the cell surface. In addition, the homeostatic balance between Treg and CD4+Foxp3- conventional T cells is shifted in favor of an excessive proliferation of conventional T cells. In vitro experiments showed that indeed the defective IL-2 production by CD4+ T cells from SLE patients appears to be responsible for the low CD25 expression in SLE Treg. Furthermore, high CD25 expression in Treg was associated with a high degree of proliferation, activation and suppressive function of this subset. Consequently, the lack of Treg with high CD25 expression levels is linked to a deficit of functionally and metabolically active Treg in SLE. The loss of Treg with high CD25 expression levels and the disturbed homeostatic balance between Treg and conventional T cells also correlated with an increased SLE disease activity, indicating that IL-2 deficiency plays an important role in the SLE disease pathogenesis.

Subsequently, we showed in in vitro experiments that stimulation with IL-2 was able to restore the CD25 expression in Treg from SLE patients. In addition, also Treg survival was selectively improved by IL-2 stimulation. Comparison with other lymphocyte subsets showed that especially low IL-2 concentrations specifically target the Treg population, while other cells are only marginally affected.

Based on these results, we were able to implement a clinical trial with low-dose IL-2 for the treatment of patients with refractory SLE. Treatment of SLE patients with low-dose IL-2 caused a selective peripheral expansion of thymic-derived and suppressive Treg with strongly increased CD25 expression levels, and improved the homeostatic balance between Treg and conventional T cells. Importantly, these immunologic effects were accompanied by clinical remission in three of the five SLE patients that were treated with low-dose IL-2.

In summary, this work demonstrates the importance of the IL-2 deficiency for Treg abnormalities and SLE disease pathogenesis. It further provides the basis for the translation of an IL-2-based immunotherapy as a novel treatment approach for patients with SLE, which specifically targets the pathogenetic mechanisms of SLE.