

Dr. Christian Neumann

Arbeitsgruppe „Zelluläre Immunologie“ von Prof. Dr. Alexander Scheffold
Liaison-Gruppe des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums und der Charité Berlin

Inflammatory Th1 and Th17 cells employ different transcriptional networks to control immune-regulatory IL-10 expression

Selbst-reaktive entzündliche T-Zellen sind die treibende Kraft hinter dem chronischen Entzündungsprozesses der Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel Rheumatoide Arthritis zugrunde liegt. Daher sind diese pathogenen T-Zellen ein vielversprechendes Ziel therapeutischer Intervention.

Interessanterweise besitzen entzündungsfördernde T-Zellen effektive intrinsische Kontrollmechanismen, die eine exzessive oder fehlgeleitete Immunreaktion verhindern können. Sie sind beispielsweise in der Lage, durch die Ausschüttung des immunsuppressiven Zytokins Interleukin-10 (IL-10) ihre entzündliche Wirkung zu beschränken. Eine gezielte therapeutische Verstärkung beziehungsweise Wiederherstellung dieser IL-10-vermittelten physiologischen Selbstkontrolle könnte also eine aussichtsreiche Behandlungsstrategie von chronischen Entzündungsreaktionen darstellen.

Deshalb war das Ziel dieser Arbeit die molekulare Regulation von IL-10 in entzündungsfördernden T-Zellen aufzuklären und somit mögliche neue therapeutische Interventionsmöglichkeiten aufzuzeigen.

Durch den direkten Vergleich von IL-10-Produzenten und nicht-Produzenten konnten wir herausfinden, dass funktionell verschiedene Effektor-T-Zellen (z.B. Th1 und Th17 Zellen) unterschiedliche transkriptionelle Netzwerke nutzen, um die Expression von IL-10 zu regulieren. So kontrolliert der Transkriptionsfaktor Blimp-1, der spezifisch durch das entzündungsfördernde Zytokin IL-12 induziert wird, maßgeblich die IL-10 Expression von Th1 Zellen. Demzufolge führt die spezifische Deletion von Blimp-1 in T-Zellen zu einer verstärkten Immunpathologie im Rahmen einer Th1-vermittelten Entzündungsreaktion. Im Gegensatz dazu unterdrückt TGF- β die Expression von Blimp-1 in Th17 Zellen und induziert dafür die Expression des Transkriptionsfaktors c-Maf. Dieser entgegengesetzte Effekt führt dazu, dass sich die transkriptionelle Regulation von IL-10 von einem Blimp-1- zu einem c-Maf-abhängigen Mechanismus verschiebt (siehe auch: Neumann et al. Role of Blimp-1 in programming Th effector cells into IL-10 producers. Journal of Experimental Medicine 07/2014).

Zusammengefasst veranschaulichen diese Ergebnisse wie entzündliche T-Zellen unterschiedliche Signale aus der Umgebung in eine kohärente aber auch höchst flexible transkriptionelle Regulation dieses wichtigen immunregulatorischen Zytokins integrieren. Perspektivisch soll dieses Wissen zu einer gezielten Modulation der IL-10 Expression selektiv in pathogenen Effektor-T-Zell-Subtypen eingesetzt werden, die an chronischen Entzündungs- oder Autoimmunreaktionen beteiligt sind.

English version

Inflammatory T cells reacting against self-antigens are major drivers of the chronic inflammatory process underlying autoimmune diseases (e.g. rheumatoid arthritis) and therefore represent prime candidates for therapeutic intervention.

Interestingly inflammatory T cells possess effective intrinsic control mechanisms which contain excessive or prevent misguided inflammatory reactions e.g. via the secretion of the immunosuppressive cytokine Interleukin 10 (IL-10). A targeted enhancement or re-establishment of this IL-10-mediated physiological self-control may be a promising therapeutic strategy to treat chronic inflammation.

That is why we aimed at defining the molecular mechanisms controlling IL-10 expression in inflammatory T cells in order to identify suitable new targets for therapeutic approaches.

By directly comparing IL-10-producers with non-producers we found that functionally distinct effector T cells (e.g. Th1 and Th17 cells) employ different transcriptional networks to control IL-10 expression. In Th1 cells, IL-10 specifically depends on the transcriptional regulator Blimp-1 downstream of IL-12 signaling. Hence T cell-specific Blimp-1 deficiency results in enhanced immunopathology during Th1-mediated inflammation. In contrast in Th17 cells TGF- β potentially antagonizes Blimp-1 expression while instead inducing the expression of the transcription factor c-Maf. This opposing effect induces a dynamic shift in the transcriptional control of IL-10 from a Blimp-1- to a c-Maf-dependent mechanism (see also: Neumann et al. Role of Blimp-1 in programming Th effector cells into IL-10 producers. Journal of Experimental Medicine 07/2014).

Taken together our data illustrate how inflammatory T cells integrate various signals from the environment into a coherent but highly flexible transcriptional regulation of this critical immunosuppressive cytokine. We believe our findings could contribute to a targeted modulation of IL-10 production in selective T cell subsets involved in chronic inflammatory diseases or autoimmunity as a specific treatment strategy.