

Regulatorische T-Zellen und ihre Rolle bei Autoimmunerkrankungen und Krebs

Einleitung

Eine adaptive d. h. erlernte Immunantwort beginnt in der Regel damit, dass Proteinbestandteile, sogenannte Antigene, von bestimmten weißen Blutzellen als körperfremd erkannt werden. Diese weißen Blutzellen sind die T-Zellen, die in CD4 T-Helferzellen und CD8 zytotoxisch/suppressorische T-Zellen unterteilt werden. Sie erkennen die Antigene aber nicht lose, sondern als Komplex auf der Oberfläche von spezialisierten antigenpräsentierenden Zellen (APCs). Diese Antigene sind im Normalfall Bestandteile pathogener Mikroorganismen, d. h. Viren oder Bakterien, die von den antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen und zur Zelloberfläche transportiert wurden, wo sie von den T-Zellen als fremd erkannt werden (Abbildung 1).

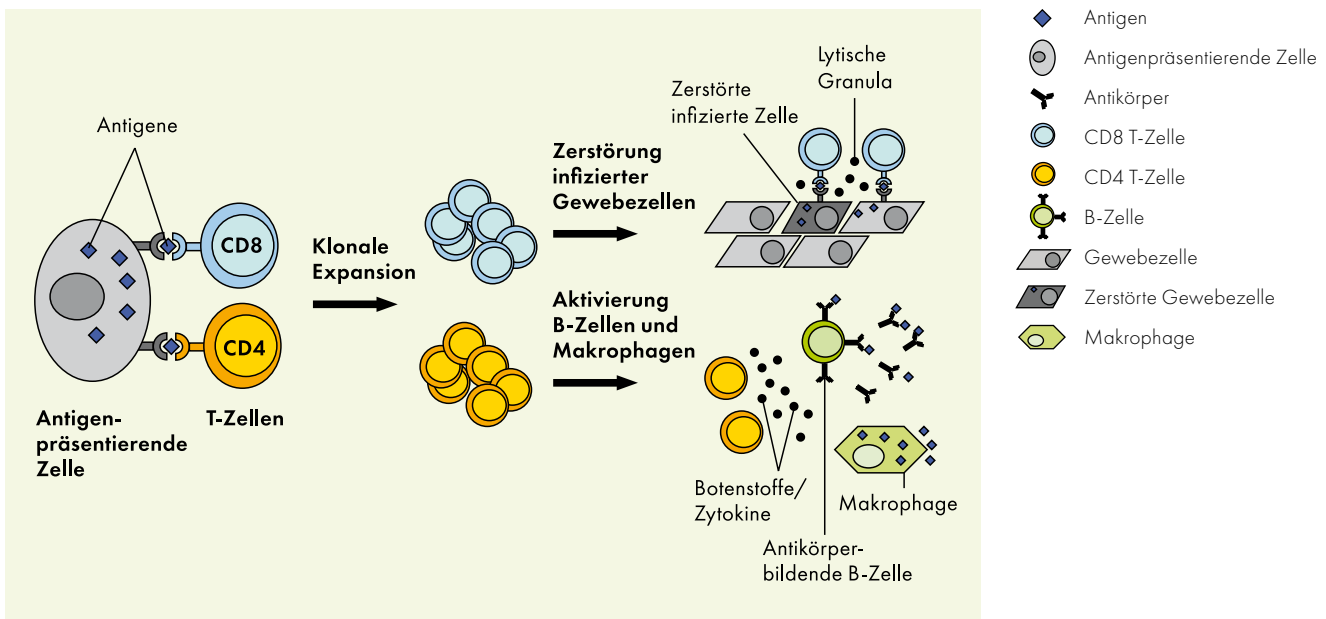
Dadurch kommt es zu einer Aktivierung der T-Zelle. Diese beginnt sich stark zu teilen, so dass eine Vielzahl von Klonen derselben T-Zelle entstehen können (klonale Expansion), welche dann die weiteren Komponenten des adaptiven Immunsystems aktivieren können. Dazu zählen u. a. die B-Zellen, die dann Antikörper gegen die Erreger bilden, sowie Makrophagen und zytotoxische NK-Zellen, die infizierte Zellen abtöten und somit die Ausbreitung der Erreger im Körper verhindern (Abbildung 1).

Auf der Oberfläche der antigenpräsentierenden Zellen werden aber nicht nur Bestandteile pathogener Mikroorganismen präsentiert, sondern auch körpereigene Selbstantigene, die im Normalfall keine Immunreaktion auslösen sollten. Gerät dieses System außer Kontrolle mit der Folge, dass harmlose körpereigene Bestandteile von T-Zellen plötzlich als körperfremd erkannt werden, kommt es zu Autoimmunerkrankungen (Abbildung 2). Aber auch für diesen Fall hält das Immunsystem einen weiteren natürlichen Schutzmechanismus bereit: Die regulatorischen T-Zellen (Tregs)!

Die regulatorischen T-Zellen sind eine Untergruppe der CD4 T-Helferzellen, die andere T-Zellen über direkte Zell-Zell-Kontakte sowie über Botenstoffe inaktivieren können und damit Autoimmunreaktionen effektiv unterdrücken¹.

Während diese Fähigkeit bei der Verhinderung von Autoimmunreaktionen von Vorteil ist, kann sie bei Krebserkrankungen die körpereigene Immunantwort gegen einen Tumor schwächen. Nun ist es nämlich nicht nur so, dass nur pathogene Mikroorganismen oder Selbstantigene in der Lage sind das adaptive Immunsystem zu aktivieren, sondern auch Proteinbestandteile von Tumoren, sogenannte Tumor-

Abbildung 1: Aktivierung des adaptiven Immunsystems



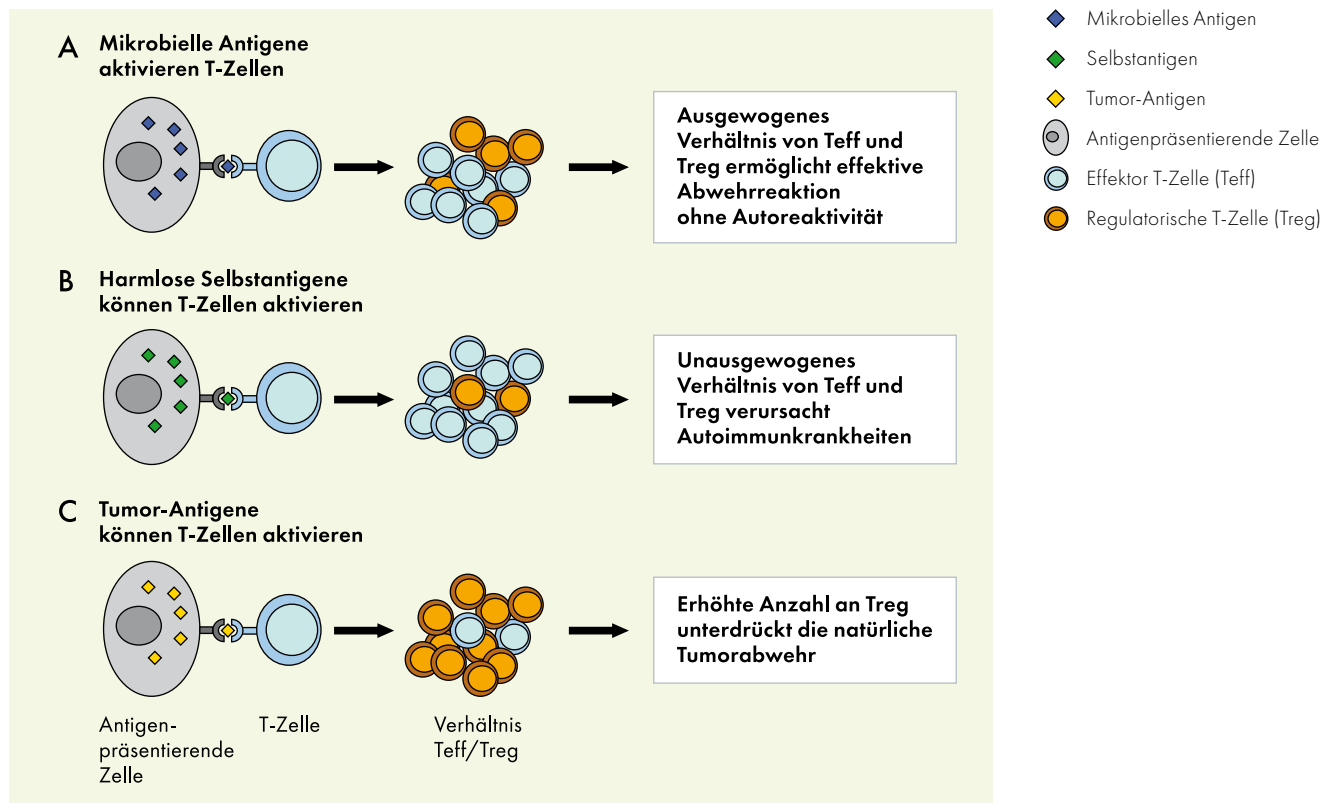


Abbildung 2: T-Zell Aktivierung durch A) mikrobielle Antigene, B) Selbstantigene und C) Tumor-Antigene

antigene (Abbildung 2). Da Tumorgewebe automatisch körpereigenes Gewebe ist, erfüllen auch hier die regulatorischen T-Zellen ihre natürliche Schutzfunktion vor Autoimmunantworten, was in diesem Fall für die Bekämpfung des Tumors eher kontraproduktiv ist².

Regulatorische T-Zellen sind sozusagen ein zweiseitiges Schwert, die positiverweise Autoimmunerkrankungen verhindern³ und negativerweise die körpereigene Abwehr gegen Tumorgewebe inaktivieren² und so zu einer überhöhten Toleranz gegenüber dem Tumorgewebe führen.

Aufgrund der Vielzahl an neuen Erkenntnissen in den letzten fünf Jahren möchten wir unseren Lesern einen Überblick geben über die Rolle der regulatorischen T-Zellen bei Tumor- und Autoimmunerkrankungen. Dabei werden zusätzlich allgemeine Funktionen, neue therapeutische Ansätze in der Krebsmedizin sowie die Bedeutung von regulatorischen T-Zellen als diagnostischer bzw. prognostischer Marker erläutert. Als weiterer Schwerpunkt wird der derzeitige Kenntnisstand bezüglich der Wirkung von Vitamin A und D auf regulatorische T-Zellen im Kontext einer komplementärmedizinischen Betrachtungsweise zusammengefasst.

Allgemeine Funktion der regulatorischen T-Zellen

Regulatorische T-Zellen sind für ein gesundes Immunsystem deshalb so wichtig, weil bei der Reifung von T-Zellen die generelle Gefahr einer potenziellen Selbstreaktivität gegen körpereigene Zellen besteht. Deshalb werden T-Zellen normalerweise während ihrer Reifung im Thymus selektioniert und selbstreaktive T-Zellen ausgemustert. Trotz dieser Selektion bei der T-Zell-Reifung bleibt ein Teil an reifen potenziell selbstreaktiven T-Zellen erhalten, der konstant durch Tregs kontrolliert bzw. inhibiert werden muss, um Autoimmunreaktionen zu verhindern³.

Regulatorische T-Zellen spielen also eine zweigeteilte Rolle, indem sie die adaptive Immunantwort durch Effektorzellen dahingehend kontrollieren, dass sie im gesunden Menschen einerseits protektive anti-Tumor und anti-mikrobielle Abwehrreaktionen ermöglichen, andererseits Autoimmunerkrankungen verhindern, indem sie überschießende Abwehrreaktionen gegenüber Selbstantigenen verhindern.

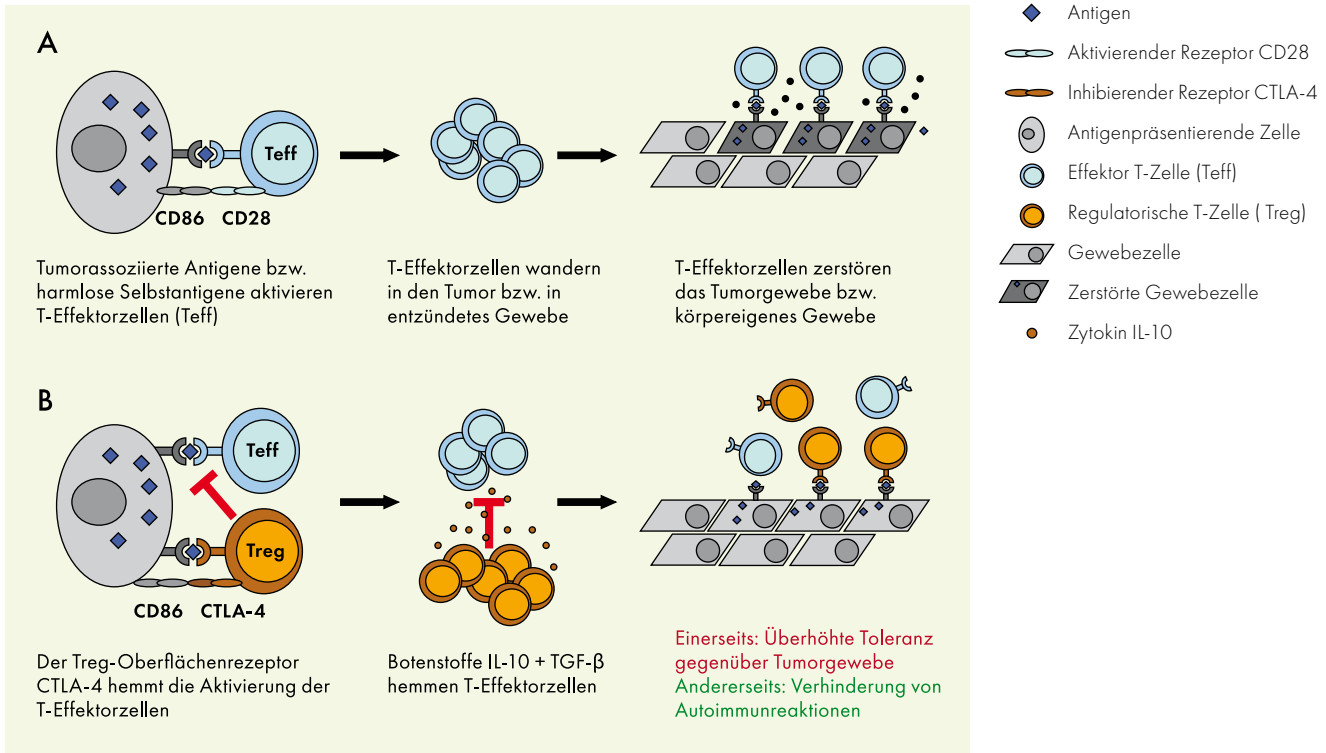


Abbildung 3: Wirkung regulatorischer T-Zellen bei Autoimmunreaktionen und Krebs

Dabei modulieren sie die verschiedensten Komponenten sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems. Dazu müssen sie in eine räumliche Nähe zu den Effektorzellen kommen und aus der Blutbahn in entzündete Gewebe emigrieren. Regulatorische T-Zellen hemmen T-Effektorzellen einerseits über Zell-Zell-Kontakte mit Hilfe von oberflächengebundenen Rezeptoren, andererseits über ausgeschüttete Botenstoffe, den sogenannten Zytokinen⁴ (Abbildung 3). Die zwei wichtigsten Komponenten der regulatorischen T-Zellen sind:

1. Der oberflächengebundene Rezeptor CTLA-4 (engl. Cytotoxic t-lymphocyte antigen 4)
2. Die ausgeschütteten Zytokine Interleukin 10 (IL-10) und TGF-β (engl. Transforming growth factor β)

Über den oberflächengebundenen inhibitorisch wirkenden Rezeptor CTLA-4 binden regulatorische T-Zellen direkt an antigenpräsentierende Zellen und inhibieren dadurch die Antigenpräsentation gegenüber Effektor-T-Zellen^{4, 5}. Dabei werden die antigenpräsentierenden Zellen zusätzlich dazu angeregt das immunsuppressive Protein IDO (Indoleamin-2,3-Dioxygenase) zu bilden. Die Bildung des

Botenstoffs IL-10 ist bei der Hemmung der Immunantwort dabei mindestens genauso wichtig, denn Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass regulatorische T-Zellen, die kein IL-10 bilden können, unterschiedlichste Autoimmunerkrankungen, wie Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa, auslösen können⁶.

Regulatorische T-Zellen werden aber nicht nur bei Tumor- und Autoimmunerkrankungen gebildet. Im Grunde werden bei jeder Immunantwort nicht nur Effektor-T- und B-Zellen gebildet und an den Entzündungsherd gelotst, sondern immer auch regulatorische T-Zellen, die eine überschießende Immunantwort eindämmen. Je nach Pathogen werden durch unterschiedliche Zytokinsekretion verschiedene T-Helferzellsubtypen induziert. Durch intrazelluläre Erreger kommt es verstärkt zur Freisetzung von INF-γ und IL-12 und damit zur Bildung von T_H1-Zellen, die das Immunsystem dazu anregen intrazelluläre Erreger zu bekämpfen. Schleimhautpathogene und Parasiten führen in der Regel zur Bildung von IL-4, wodurch verstärkt T_H2-Zellen gebildet werden, die wiederum B-Zellen zur Antikörperproduktion anregen. Extrazelluläre Bakterien und Pilze induzieren dagegen die Bildung von TGF-β und IL-6, wodurch

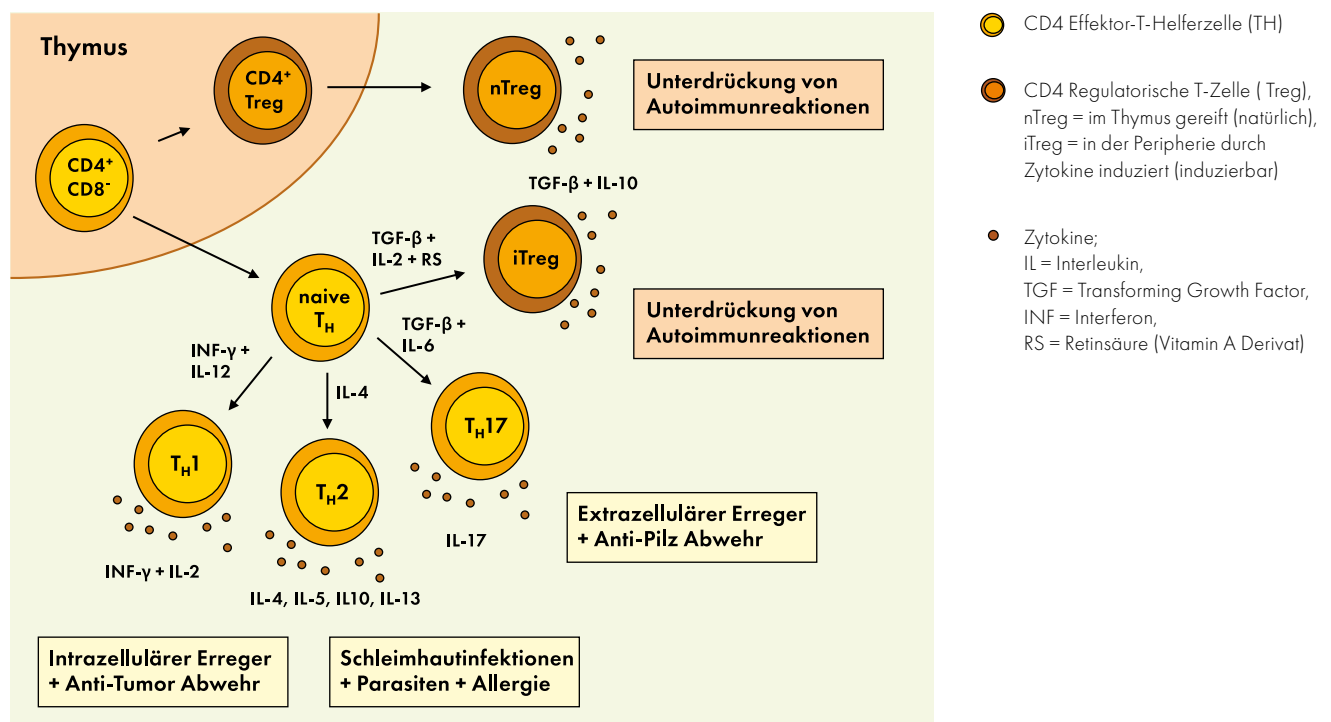
verstärkt IL-17-bildende T_H17 -Zellen gebildet werden (Abbildung 4). Regulatorische T-Zellen sind an der Regulation aller dieser unterschiedlichen adaptiven Antworten beteiligt. Diese werden einerseits bereits bei der T-Zell Reifung im Thymus gebildet (natürliche Tregs bzw. nTregs), können aber auch wie die anderen Helferzellsubtypen in der Peripherie durch die Einwirkung von Zytokinen aus naiven T-Helferzellen gebildet werden (induzierte Tregs bzw. iTreg). Die Bildung der regulatorischen T-Zellen wird dabei durch gleichzeitige Einwirkung von TGF- β , IL-2 und dem Vitamin A-Derivat Retinsäure induziert. Bei Immunantworten ist eine Balance zwischen den Effektorzellen des adaptiven Immunsystems und den regulatorischen T-Zellen von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung einer natürlichen Toleranz bei gleichzeitiger effektiver Abwehr von Krankheiten. Überwiegen die Tregs, kann eine effektive Abwehr unterdrückt werden, sind es andererseits zu wenige, können Autoimmunreaktionen entstehen.

Daher ist insbesondere das anteilmäßige Verhältnis zwischen CD4 T-Effektorzellen und den regulatorischen CD4 T-Zellen ein hilfreicher Parameter in der Diagnostik von

Autoimmunerkrankungen und ein wichtiger Parameter bei der Beurteilung des Krankheits- bzw. Therapieverlaufs bei Tumorerkrankungen^{2,3}. Dieses Verhältnis, welches typischerweise zwischen 5–10 % liegt, lässt sich mit Hilfe der Durchflusszytometrie quantitativ bestimmen. Einer der wichtigsten Marker für die Bestimmung der regulatorischen T-Zellen ist das Oberflächenmolekül CD25, das Bestandteil des Rezeptors für den Botenstoff IL-2 ist. Dieses IL-2, das als Wachstumsfaktor für das Überleben der regulatorischen T-Zellen unentbehrlich ist, wird verstärkt von aktivierten T-Effektorzellen während einer adaptiven Immunreaktion gebildet. Die T-Effektorzellen stimulieren also regulatorische T-Zellen und damit indirekt ihre eigene Unterdrückung und verhindern damit überschießende Immunreaktionen.

Da aber auch aktivierte Effektor-T-Zellen selbst in bestimmten Situationen diesen CD25-Wachstumsfaktorrezeptor tragen, sind weitere Unterscheidungskriterien unerlässlich. Ein weiteres dieser Unterscheidungsmerkmale ist der Oberflächenmarker CD127, der auf regulatorischen T-Zellen nur in sehr geringer Konzentration vorhanden ist³.

Abbildung 4: Regulation adaptiver Immunantworten durch T-Helferzellsubtypen



Die Rolle von regulatorischen T-Zellen bei Krebserkrankungen

Nicht nur pathogene Mikroorganismen können eine adaptive Immunantwort auslösen, indem sie Erregerbestandteile auf der Zelloberfläche infizierter Zellen den T-Zellen präsentieren. Auch Tumorzellen können auf ihrer Oberfläche sogenannte Tumor-assoziierte Antigene den T-Zellen präsentieren und somit eine körpereigene Abwehrreaktion gegen den Tumor einleiten² (Abbildung 3).

Deshalb kommt es in der Regel auch bei Tumorerkrankungen zu einer Einwanderung von T-Zellen in das Tumorgewebe. Diese sogenannten Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (kurz TILs) sind Teil eben dieser körpereigenen Abwehr gegen maligne Zellen, weshalb man anfänglich annahm, dass sich mit steigender Anzahl an einwandernden T-Zellen auch die Immunantwort gegen den Tumor und somit auch die Prognose verbessert.

Es zeigte sich jedoch, dass diese einwandernden T-Zellen nicht nur zur Tumorabwehr befähigte Effektorzellen sind, sondern auch unterschiedliche Anteile von regulatorischen T-Zellen beinhalten, welche die potenzielle Tumorabwehrfunktion der Effektorzellen unterdrücken².

Daher ist bei der Beurteilung des Krankheits- bzw. Therapieverlaufs von Tumorerkrankungen das anteilmäßige Verhältnis zwischen T-Effektorzellen und regulatorischen T-Zellen wichtig. Im Zuge von Tumorerkrankungen kann sich die Anzahl von regulatorischen T-Zellen, die typischerweise 5–10 % der T-Helferzellen im peripheren Blut ausmacht, deutlich erhöhen. So können die regulatorischen T-Zellen im Tumorgewebe und Blut von Tumorpatienten bis auf einen Anteil von 20–30 % ansteigen, was dann in der Regel mit einer gesteigerten Unterdrückung der T-Zellabwehr gegen den Tumor einhergeht².

Neue Strategien in der Tumorthherapie

Momentan werden vielversprechende Therapiekonzepte in der Krebsmedizin entwickelt, die darauf abzielen, die körpereigene Abwehr gegen den Tumor zu reaktivieren bzw. verstärkt zu aktivieren. Diese Therapiekonzepte werden unter dem Oberbegriff der Krebsimmuntherapie zusammengefasst⁷.

Ein Ansatz ist die therapeutische Impfung mit Tumor-assoziierten Antigenen. Dabei werden z. B. kurze Peptidbestandteile, die verstärkt auf bestimmten Tumorarten vorkommen injiziert mit dem Ziel die T-Zellen gegen diese malignen Zellstrukturen zu aktivieren. Obwohl viele dieser therapeutischen Impfstoffe zurzeit noch in fortgeschrittenen klinischen Studien erprobt werden, gibt es auch einige Präparate, die bereits eine Zulassung erlangt haben.

Ein limitierender Faktor dieser Therapiestrategie ist sicher die Tatsache, dass unabhängig von einer effektiven Aktivierung der körpereigenen Krebsabwehr durch eine Impfung weiterhin die Gefahr besteht, dass auch die aktivierten T-Effektorzellen weiterhin von den regulatorischen T-Zellen gehemmt werden⁷.

Ein anderer Therapieansatz beruht auf einer direkten Inaktivierung der regulatorischen T-Zellen mit Hilfe von therapeutischen Antikörpern, die gegen das Oberflächenmolekül CTLA-4 gerichtet sind. Regulatorische T-Zellen hemmen effektive Immunantworten gegen Tumorantigene hauptsächlich über direkte Zell-Zell-Kontakte mit antigenpräsentierenden Zellen. Hier spielt das inhibitorisch wirkende Oberflächenmolekül CTLA-4 eine entscheidende Rolle. Die therapeutischen Antikörper binden direkt an diese Oberflächenmoleküle und inaktivieren dadurch die Funktion der regulatorischen T-Zellen. Dadurch soll die körpereigene Abwehr gegen den Tumor reaktiviert werden⁷.

Ein therapeutischer Antikörper, der auf diesem Therapieansatz beruht, ist unter dem Namen Ipilimumab (Yervoy) in der Therapie von fortgeschrittenen Melanomen bereits zugelassen und zeigte in einer randomisierten klinischen Phase III-Studie einen Vorteil gegenüber anderen Therapien bei anhaltendem Langzeitüberleben⁸. Zur Zeit laufen weitere Studien über den Nutzen von Ipilimumab bei Glioblastompatienten, Nierenzellkarzinom, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), Prostatakarzinom, metastasierendem Darmkrebs u. v. m.

Durch die Inaktivierung der regulatorischen T-Zellen können allerdings konsequenterweise Nebenwirkungen in Form von Autoimmunreaktionen auftreten. Dennoch scheint der positive Nutzen von therapeutischen Antikörpern, die regulatorische T-Zellen inaktivieren, zu überwiegen. Deshalb wird zur Zeit der Nutzen einer Vielzahl weiterer immunmodulierender therapeutischer Antikörper in klinischen Studien untersucht, die körpereigene, gegen den Tumor gerichtete Immunantworten aktivieren sollen. Diese therapeutischen Antikörper werden unter dem Oberbegriff der Immun-Checkpoint-Inhibitoren zusammengefasst⁷.

Weitere Beispiele für diese Art von therapeutischen Antikörpern sind u.a. Pembrolizumab, der an das Oberflächenmolekül PD1 auf T-Zellen bindet. Auch dieser hat im September 2014 in den USA bereits die Zulassung für die Behandlung von metastasierendem Melanom erhalten. Die Liste ähnlicher Immun-Checkpoint-Inhibitoren ist mit Vertretern wie Nivolumab, Lambrolizumab oder MPD-L3280A lang und zeigt die Bedeutung dieses zukunftsweisenden Forschungsfelds.

Insbesondere die Kombination von impfstoffbasierten Krebsimmuntherapien mit bereits zugelassenen therapeutischen Antikörpern, die das Immunsystem gegen den Krebs zusätzlich aktivieren, indem sie regulatorische T-Zellen hemmen, ist nach derzeitigem Kenntnisstand sehr vielversprechend und zukunftssträftig.

Umso wichtiger wird in Zukunft die Bestimmung von bestimmten Lymphozytensubpopulationen im Rahmen von zellulären Immunprofilen. Parameter wie der Anteil an regulatorischen T-Zellen bieten somit wichtige und hilfreiche Informationen nicht nur bei der Diagnose sondern auch bei der Prognose und Therapieverlaufkontrolle von Tumor- und Autoimmunerkrankungen.

Die Rolle von regulatorischen T-Zellen bei Autoimmunerkrankungen

Nicht minder bedeutend ist die Rolle von regulatorischen T-Zellen im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen. Dies wird anhand von genetischen Erkrankungen deutlich, bei denen die Funktion oder Bildung der regulatorischen T-Zellen gestört ist⁴.

Nicht nur bei Mäusen führt der Verlust an regulatorischen T-Zellen zu einer Vielzahl verschiedener Autoimmunerkrankungen wie Autoimmungastritis, Thyroiditis, Diabetes und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Auch Menschen, die an der seltenen genetischen Erkrankung IPEX (engl. Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linedsyndrome) leiden und keine funktionsfähigen regulatorischen T-Zellen haben, entwickeln ein breites Spektrum an Autoimmunerkrankungen und sterben ohne Knochenmarktransplantation bereits in jungen Jahren⁹.

Das Auftreten bestimmter Genvarianten (sogenannter Polymorphismen), die an der Regulation von regulatorischen T-Zellen beteiligt sind wie im IL-2-Gen, CTLA4-Gen und CD25-Gen, können signifikant zu einer erhöhten Prädisposition gegenüber Autoimmunerkrankungen beitragen. So zeigen Individuen mit bestimmten Polymorphismen im CD25-Gen eine erhöhte Prädisposition für Typ-1-Diabetes. Ein weiterer Polymorphismus im CTLA-4-Gen zeigte ausschließlich bei weiblichen Individuen einen Zusammenhang mit einer erhöhten Prädisposition gegenüber Rheumatoider Arthritis¹⁰.

Allerdings können Funktionsstörungen der regulatorischen T-Zellen nicht nur bei genetisch vorgeprägten Individuen, sondern auch spontan auftreten. Solche Funktionsstörungen stehen mit einer ganzen Reihe von Autoimmunerkrankungen im Zusammenhang, darunter Typ-1-Diabetes, Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Psoriasis. Bei diesen Erkrankungen konnten unter anderem Abweichungen in der Anzahl der regulatorischen T-Zellen, aber auch funktionelle Defekte nachgewiesen werden³.

Tregs und Typ-1-Diabetes

Typ-1-Diabetes ist eine Autoimmunerkrankung, die durch autoentzündliche Zerstörung der Inselzellen (Langerhans Inseln) in der Bauchspeicheldrüse verursacht wird und eine lebenslange Abhängigkeit von Insulin zur Folge hat.

Dass regulatorische T-Zellen bei Typ-1-Diabetes eine entscheidende Rolle haben wird anhand von IPEX-Patienten deutlich, die keine funktionellen Tregs und eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Diabetes haben⁹. Für die Entstehung von Typ-1-Diabetes bei Patienten, die nicht an dieser genetischen Erkrankung leiden, scheint weniger die Menge an regulatorischen T-Zellen im Blut entscheidend zu sein als vielmehr eine funktionelle mechanistische Störung³.

Multiple Sklerose (MS)

Multiple Sklerose ist eine Autoimmunerkrankung, bei der es zu einem entzündlichen Abbau der nervenumgebenden Myelinscheide kommt und damit zu einem degenerativen Angriff auf das zentrale Nervensystem.

Auch bei MS konnte eine entscheidende Rolle der regulatorischen T-Zellen bei der Verhinderung des autoentzündlichen Prozesses nachgewiesen werden. Da die Krankheit individuell sehr unterschiedlich verläuft, wurden hier mitunter sowohl verminderte als auch erhöhte Anteile von regulatorischen T-Zellen im Blut detektiert³.

Rheumatoide Arthritis (RA)

Rheumatoide Arthritis ist die häufigste entzündliche Erkrankung der Gelenke.

In Studien bei unbehandelten Patienten konnten bereits in einem frühen Stadium reduzierte Anteile an regulatorischen T-Zellen im Blut detektiert werden. Dagegen waren die Anteile in der Synovialflüssigkeit erhöht¹¹.

Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass der Anteil induzierter regulatorischer T-Zellen nach Behandlung mit dem TNF- α -spezifischen therapeutischen Antikörper Infliximab im Blut anstieg. Dieser Anstieg korrelierte mit einer Abnahme des C-reaktiven Proteins¹².

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Der Systemische Lupus erythematoses ist eine Autoimmunerkrankung, die durch Autoantikörper und T-Zellreaktionen gegen multiple Organe u. a. der Haut, Nieren und ZNS charakterisiert ist und in dessen Folge es zur Organschädigung kommen kann.

In einer Vielzahl von Studien wurde ein verminderter Anteil an regulatorischen T-Zellen im Blut erkrankter Individuen detektiert. Die Verminderung war dabei invers korreliert mit dem Krankheitsverlauf¹³.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

CED sind rezidivierende d.h. wiederkehrende kontinuierliche Entzündungen des Darmes. Die beiden häufigsten Vertreter sind Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

Auch bei diesen Erkrankungen konnte in verschiedenen Studien verminderte Anteile an regulatorischen T-Zellen im Blut erkrankter Individuen nachgewiesen werden¹⁴⁻¹⁶.

Interessanterweise konnte auch hier gezeigt werden, dass der Anteil induzierter regulatorischer T-Zellen bei Kindern mit Morbus Crohn in der Mucosa vermindert war, allerdings nach Behandlung mit dem TNF- α -spezifischen therapeutischen Antikörper Infliximab anstieg¹⁷.

Psoriasis

Psoriasis ist eine nicht-ansteckende entzündliche Hauterkrankung, die ebenfalls durch Immunreaktion verursacht wird.

Anders als bei CED waren die regulatorischen T-Zellen in diversen Studien bei Psoriasis-Patienten im Blut erhöht und dies korrelierte mit der Ausprägung der Erkrankung³.

Zusammenfassend ist bei Autoimmunerkrankungen die Anzahl an regulatorischen T-Zellen im Blut nicht automatisch vermindert. So werden in Abhängigkeit des klinischen Krankheitsbildes unter Umständen auch erhöhte Anteile an regulatorischen T-Zellen im Blut detektiert. Dies kann darauf hinweisen, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt aufgrund einer Autoimmunreaktion eine erhöhte Notwendigkeit zur Unterdrückung eben dieser Immunreaktion durch regulatorische T-Zellen besteht. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit, weshalb dieser Parameter immer im Zusammenhang eines umfassenden Immunprofils bzw. in Kombination mit anderen Entzündungsmarkern wie dem C-reaktiven Protein (CRP) interpretiert werden sollte.

Referenzen

1. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008;133:775-87.
 2. Oleinika K, Nibbs RJ, Graham GJ, Fraser AR. Suppression, subversion and escape: the role of regulatory T cells in cancer progression. *Clin Exp Immunol* 2012;171:36-45.
 3. Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+) FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2010;10:849-59.
 4. Campbell DJ, Koch MA. Phenotypical and functional specialization of FOXP3+ regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2011;11:119-30.
 5. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science* 2008;322:271-5.
 6. Asseman C, Mauze S, Leach MW, Coffman RL, Powrie F. An essential role for interleukin 10 in the function of regulatory T cells that inhibit intestinal inflammation. *J Exp Med* 1999;190:995-1004.
 7. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-64.
 8. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
 9. Ochs HD, Gambineri E, Torgerson TR. IPEX, FOXP3 and regulatory T-cells: a model for autoimmunity. *Immunol Res* 2007;38:112-21.
 10. Consortium TWTCC. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-78.
 11. Lawson CA, Brown AK, Bejarano V, et al. Early rheumatoid arthritis is associated with a deficit in the CD4+CD25 high regulatory T cell population in peripheral blood. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:1210-7.
 12. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF-alpha therapy. *J Exp Med* 2004;200:277-85.
 13. Gerli R, Nocentini G, Alunno A, et al. Identification of regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2009; 8:426-30.
 14. Maul J, Loddenkemper C, Mundt P, et al. Peripheral and intestinal regulatory CD4+ CD25(high) T cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005;128:1868-78.
 15. Li Z, Arijs I, De Hertogh G, et al. Reciprocal changes of Foxp3 expression in blood and intestinal mucosa in IBD patients responding to infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1299-310.
 16. Eastaff-Leung N, Mabarrack N, Barbour A, Cummins A, Barry S. Foxp3+ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease. *J Clin Immunol* 2010;30:80-9.
 17. Ricciardelli I, Lindley KJ, Londei M, Quarantino S. Anti tumour necrosis-alpha therapy increases the number of FOXP3 regulatory T cells in children affected by Crohn's disease. *Immunology* 2008;125:178-83.
-