

# Labor Bayer Spezial Immunologie

## Neue Leitung des Bereichs Immunologie im Labor Dr. Bayer

Liebe Leserinnen und Leser,

Herr Dr. Ulrich Müller, der über zwanzig Jahre lang in leitender Funktion den Bereich Immunologie in unserem Labor betreut hat, ist Ende 2014 in den Ruhestand gegangen. Wir möchten Herrn Dr. Müller an dieser Stelle für seine langjährige und hervorragende Arbeit danken. Vielen unserer Einsender wird Herr Dr. Müller durch seine Publikationen und Vorträge sowie durch zahlreiche telefonische Kontakte in bester Erinnerung bleiben.



Wir freuen uns, Ihnen nun Herrn Dr. rer. nat. Nicolas Lützner, der seit dem 01.03.2015 bei uns tätig ist, als neuen Leiter unseres Bereichs Immunologie vorstellen zu können.

Herr Dr. Lützner ist Jahrgang 1980 und hat exzellente Kompetenzen in den Bereichen Immunologie, Biochemie, Molekularbiologie und

Krebsforschung. Er hat an der Universität Tübingen Biochemie studiert. Anschließend promovierte er am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg auf dem Gebiet der humanen Papillomaviren-induzierten Krebsentstehung mit summa cum laude.

Seine hervorragenden Kenntnisse, z. B. im Bereich der Immunologie, sind in mehreren Publikationen in hochkarätigen Zeitschriften (J. Biol. Chem.; Biochem. Biophys. Res. Commun.; PLoS One) dokumentiert. Herr Dr. Lützner betreut bei uns den Routinebereich des Immunlabors und steht Ihnen für alle Rückfragen zu immunologischen Fragestellungen zur Verfügung. Darüber hinaus ist er mit der Neuentwicklung immunologischer Tests befasst, über die wir Ihnen in den nächsten Monaten weiter berichten werden.

Unter seiner Leitung wird auch die Kommunikation mit Ihnen als Einsender im Bereich der Immunologie intensiviert werden. Als ersten Beitrag hat im jetzigen Heft unseres Newsletters Immunologie Herr Dr. Lützner die Bedeutung

## In dieser Ausgabe

<b>Regulatorische T-Zellen und ihre Rolle bei Autoimmunerkrankungen und Krebs</b>	<b>2-9</b>
→ Einleitung	2-3
→ Funktion der reg. T-Zellen	3-5
→ Reg. T-Zellen bei Tumorerkrankungen	6
→ Neue Strategien in der Tumorthherapie	6-7
→ Reg. T-Zellen bei Autoimmunerkrankungen	7-8
– Typ-1-Diabetes	
– Multiple Sklerose	
– Rheumatoide Arthritis	
– Lupus erythematoses	
– Chron. entzündliche Darmerkrankungen	
– Psoriasis	
<b>Das aktuelle Immunprofil: Interpretation der reg. T-Zellen</b>	<b>10</b>
<b>Vitamine und regulatorische T-Zellen</b>	<b>11</b>
<b>22. Jahrestagung Labor Dr. Bayer</b>	<b>12</b>
Leitthema Hormonelle Balance	

der regulatorischen T-Zellen bei Autoimmunerkrankungen und Krebs behandelt, dies an einem aktuellen Immunprofil verdeutlicht und auch Querbeziehungen zu Mikronährstoffen wie Vitaminen aufgezeigt.

Wir freuen uns sehr, mit Herrn Dr. Lützner einen jungen und hoch kompetenten Experten auf dem Gebiet der Immunologie für unser Team gewonnen zu haben.

Mit den besten Grüßen

Wolfgang Bayer  
Karlheinz Schmidt  
Leitung Labor Dr. Bayer im synlab MVZ Leinfelden

# 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).

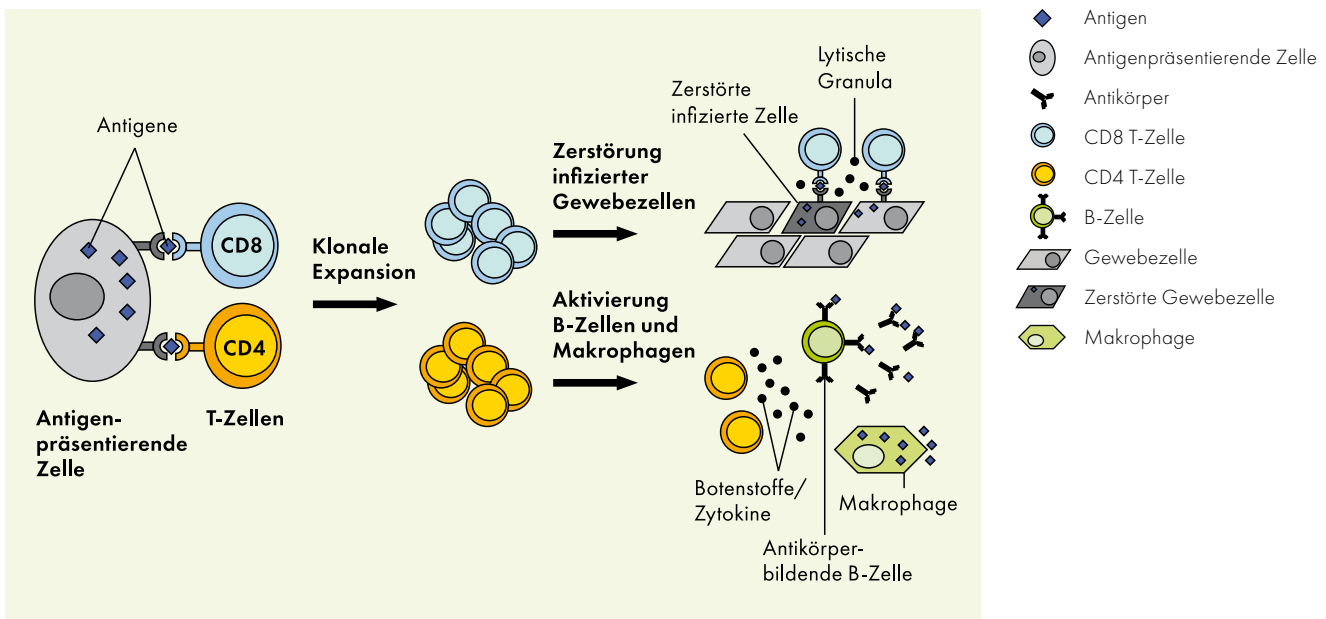
Dadurch kommt es zu einer Aktivierung der T-Zelle. Diese beginnt sich stark zu teilen, so dass eine Vielzahl von Klonen derselben T-Zelle entstehen können (klonale Expansion), welche dann die weiteren Komponenten des adaptiven Immunsystems aktivieren können. Dazu zählen u. a. die B-Zellen, die dann Antikörper 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 unterdrücken<sup>1</sup>.

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



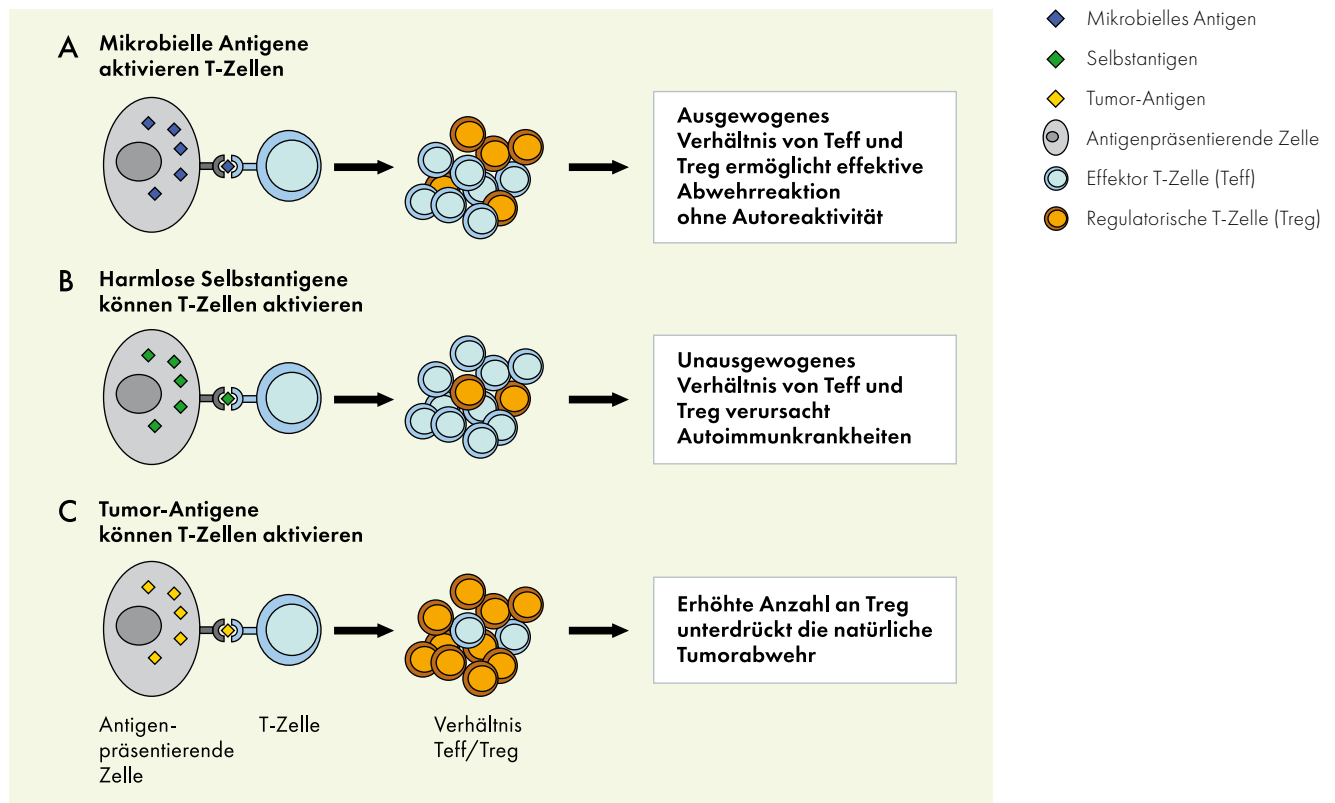


Abbildung 2: T-Zell Aktivierung durch A) mikrobielle Antigene, B) Selbstantigene und C) Tumor-Antigene

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 ist<sup>2</sup>.

Regulatorische T-Zellen sind sozusagen ein zweiseitiges Schwert, die positiverweise Autoimmunerkrankungen verhindern<sup>3</sup> und negativerweise die körpereigene Abwehr gegen Tumorgewebe inaktivieren<sup>2</sup> 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 verhindern<sup>3</sup>.

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.

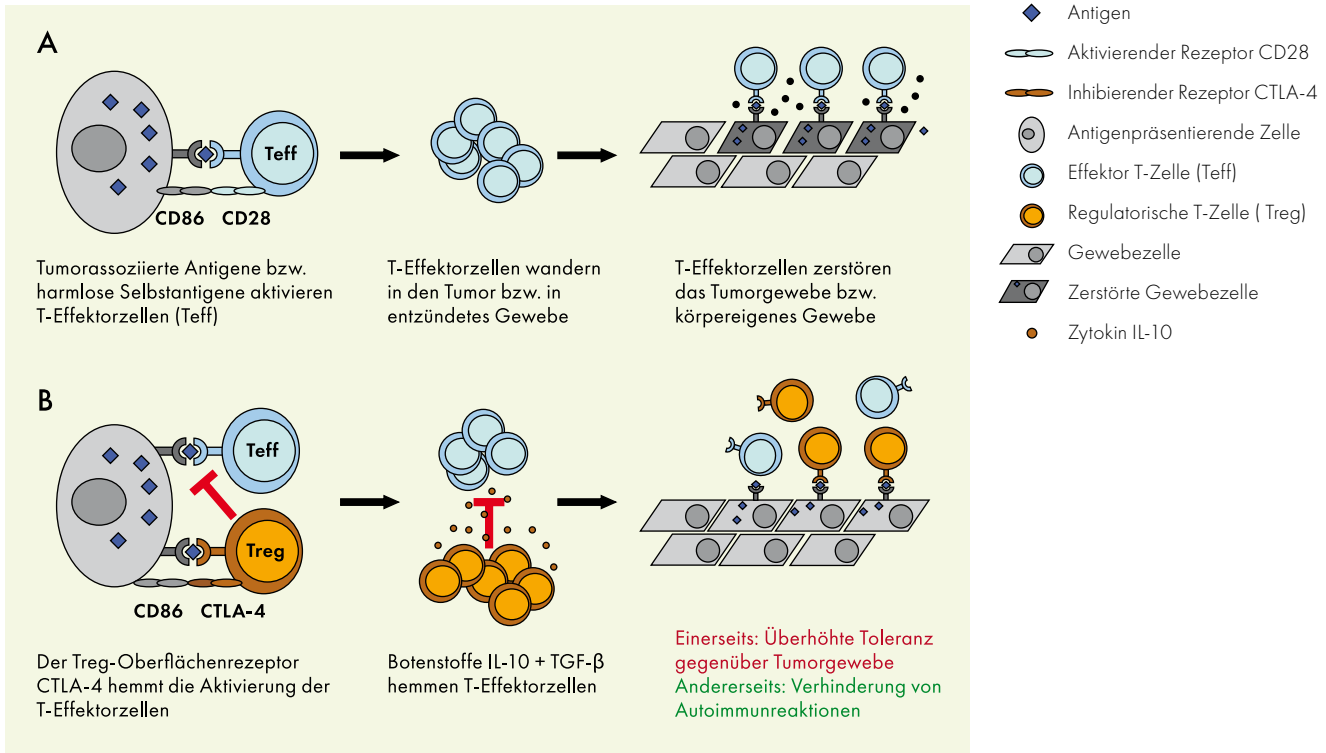


Abbildung 3: Wirkung regulatorischer T-Zellen bei Autoimmunreaktionen und Krebs

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 Zytokinen<sup>4</sup> (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<sup>4, 5</sup>. 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 können<sup>6</sup>.

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<sub>H</sub>1-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<sub>H</sub>2-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

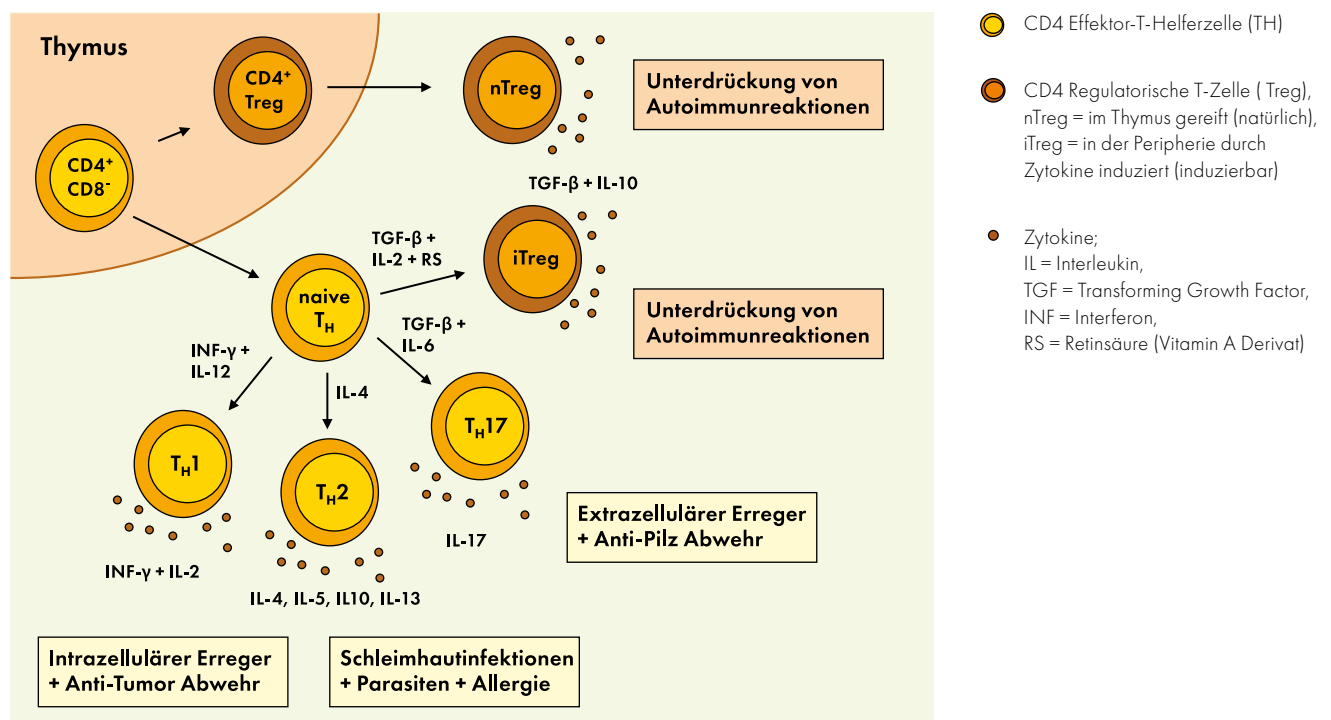
verstärkt IL-17-bildende  $T_H17$ -Zellen gebildet werden (Abbildung 4). Regulatorische T-Zellen sind an der Regulation aller dieser unterschiedlichen adaptiven Antworten beteiligt. Diese werden einerseits bereits bei der T-Zell Reifung im Thymus gebildet (natürliche Tregs bzw. nTregs), können aber auch 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- $\beta$ , 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<sup>2,3</sup>. 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 ist<sup>3</sup>.

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 einleiten<sup>2</sup> (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 unterdrücken<sup>2</sup>.

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 einhergeht<sup>2</sup>.

## 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 zusammengefasst<sup>7</sup>.

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 werden<sup>7</sup>.

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 werden<sup>7</sup>.

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 Langzeitüberleben<sup>8</sup>. 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 zusammengefasst<sup>7</sup>.

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 zukunftssträchtig.

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 ist<sup>4</sup>.

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-lined syndrome) leiden und keine funktionsfähigen regulatorischen T-Zellen haben, entwickeln ein breites Spektrum an Autoimmunerkrankungen und sterben ohne Knochenmarktransplantation bereits in jungen Jahren<sup>9</sup>.

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 Arthritis<sup>10</sup>.

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 erythematoses (SLE) und Psoriasis. Bei diesen Erkrankungen konnten unter anderem Abweichungen in der Anzahl der regulatorischen T-Zellen, aber auch funktionelle Defekte nachgewiesen werden<sup>3</sup>.

## 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 haben<sup>9</sup>. 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 Störung<sup>3</sup>.

## 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 detektiert<sup>3</sup>.

## 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 erhöht<sup>11</sup>.

Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass der Anteil induzierter regulatorischer T-Zellen nach Behandlung mit dem TNF- $\alpha$ -spezifischen therapeutischen Antikörper Infliximab im Blut anstieg. Dieser Anstieg korrelierte mit einer Abnahme des C-reaktiven Proteins<sup>12</sup>.

## 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 Krankheitsverlauf<sup>13</sup>.

## 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 werden<sup>14-16</sup>.

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- $\alpha$ -spezifischen therapeutischen Antikörper Infliximab anstieg<sup>17</sup>.

## 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 Erkrankung<sup>3</sup>.

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.
-

# Das aktuelle Immunprofil: Interpretation der regulatorischen T-Zellen als Teil eines zellulären Immunprofils

## Klinische Angaben:

Männlicher Patient, 77 Jahre,  
Polyneuropathie unklarer  
Genese, Lähmungserscheinungen  
im rechten Bein

Weißes Blutbild	relativ	Referenzbereich	absolut	Referenzbereich
Leukozyten			<b>4.3</b> 10E3/µl	4.0-10.0
Lymphozyten	<b>20.2</b> %	20.0-40.0	<b>869</b> /µl	1000-3600
Monozyten	<b>9.9</b> %	3.0-9.9	<b>426</b> /µl	60-690
Granulozyten	<b>69.9</b> %	50.0-72.0	<b>3006</b> n/µl	2300-6900
Lymphozyten-Subpopulationen				
T-Lymphozyten (CD3+)	<b>60.6</b> %	59.0-83.0	<b>526</b> /µl	750-2200
T-Helfer-Zellen (CD4+)	<b>47.3</b> %	33.0-58.0	<b>411</b> /µl	400-1500
Suppr./zytot. T-Zellen (CD3+CD8+)	<b>11.2</b> %	13.0-37.0	<b>97</b> /µl	200-900
CD4:CD8-Ratio	<b>4.2</b>	1.1-3.3		
Akt. T-Helfer-Zellen, früh (CD4+CD69+)	<b>1.4</b> % v. CD4	bis 7.0	<b>6</b> /µl	bis 80
Naive Helfer-Zellen (CD4+CD45RA+)	<b>46.8</b> % v. CD4	30.0-70.0	<b>192</b> /µl	200-1000
Memory-Helfer-Zellen (CD4+CD45RA-)	<b>53.2</b> % v. CD4	30.0-70.0	<b>219</b> /µl	200-1000
Verhältnis Memory:Naive	<b>1.1</b>	0.5-2.0		
non-MHC CTL (CD3+CD16/56+)	<b>1.9</b> %	1.0-8.0	<b>17</b> /µl	10-180
Akt. T-Zellen, spät (CD3+HLA-DR+)	<b>5.7</b> %	3.0-10.0	<b>50</b> /µl	30-270
Regulat. T-Zellen (CD4+CD25+CD127lo)	<b>12.4</b> % v. CD4	3.0-9.0	<b>51</b> /µl	15-80
B-Lymphozyten (CD19+)	<b>18.3</b> %	7.0-19.0	<b>159</b> /µl	80-500
Polyreaktive B-Zellen (CD19+CD5+)	<b>19.0</b> % v. CD19	bis 25.0	<b>30</b> /µl	10-110
Memory-B-Zellen (CD19+CD27+)	<b>6.9</b> % v. CD19	13.0-65.0	<b>11</b> /µl	keine Angabe
NK-Zellen (CD3-CD16/56+)	<b>16.8</b> %	8.0-26.0	<b>146</b> /µl	100-640

## CD4+ und CD8+ T-Zellen

Eine erhebliche Dysbalance zeigt sich im Bereich des T-zellulären Regulationssystems. Das erhöhte Helfer:CD8-Verhältnis ist auf eine besonders auffällige absolute Erniedrigung von CD8+ Suppressor/zytotoxischen T-Zellen zurückzuführen, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Polyneuropathie zu sehen ist. Da die CD8 T-Zellen einerseits eine suppressorische Subpopulation beinhalten, kann eine zu geringe Rückregulation der T-Zell-Effektorfunktion nicht ausgeschlossen werden, was möglicherweise in Autoimmunreaktionen resultieren kann. Da CD8 T-Zellen aber auch lytische Funktionen übernehmen, ist auch eine Einschränkung in der zytotoxischen Effektorfunktion des adaptiven Immunsystems (gegen bspw. virusinfizierte Zellen) möglich.

## Regulatorische T-Zellen (Treg)

Die CD4 Tregs, die Autoimmunreaktionen entgegenwirken, bei Tumorerkrankungen dagegen den Krankheitsverlauf eher negativ beeinflussen, indem sie die Immunreaktion gegen maligne Zellen hemmen, sind in ihrem Relativanteil erhöht. Grundsätzlich ist dieser erhöhte Parameter also im Kontext des Krankheitsbildes zu bewerten. Allerdings könnte hier ein Hinweis darauf gegeben sein, dass im Immunsystem momentan eine verstärkte Notwendigkeit besteht mögliche Autoimmunreaktionen zu unterdrücken.

## Fazit

Es liegt eine absolute Lymphozytopenie vor, die auf eine Verringerung der T-Zellen zurückzuführen ist. Dies gilt insbesondere für die CD8 T-Zellen, die zytotoxisch wirken aber auch eine regulativ suppressorische Population beinhalten. Sie sind deutlich verringert, was möglicherweise im Zusammenhang mit der Polyneuropathie stehen kann. D. h. in Abhängigkeit von dem Krankheitsbild kann die Verminderung einerseits eine zu geringe Rückregulation der T-Zell-Effektorfunktion bei etwaigen Autoimmunreaktionen zur Folge haben, andererseits aber auch eine kapazitive Einschränkung der zytotoxischen Effektorfunktion nach sich ziehen.

Auffällig ist weiterhin der erhöhte Anteil an regulatorischen T-Zellen. Hier kann ein Hinweis darauf gegeben sein, dass im Immunsystem momentan eine verstärkte Notwendigkeit besteht mögliche Autoimmunreaktionen zu unterdrücken.

Im Zusammenhang mit dem klinischen Krankheitsbild ergibt sich ein Verdacht auf eine demyelinisierende Erkrankung durch Autoimmunreaktionen wie z. B. Multiple Sklerose.

## Vitamine und regulatorische T-Zellen

Schleimhäute im Mund und Rachenraum sowie des Gastrointestinaltraktes übernehmen einerseits eine wichtige Barrierefunktion, andererseits spielen sie auch eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Immunsystems und dessen Toleranz gegenüber harmlosen Reizen. Während Mikroorganismen der natürlichen Darmflora und auch in der Natur vorkommende zumeist harmlose Antigene wie bspw. Nahrungsmittelbestandteile vom gesunden Immunsystem der Schleimhäute ignoriert werden, müssen Pathogene rigoros angegriffen werden.

Auch hierbei spielen regulatorische T-Zellen die entscheidende Rolle. Neueste Studien offenbaren dabei einen direkten Zusammenhang zwischen regulatorischen T-Zellen und den Vitaminen A und D<sup>1</sup>. In diesem Zusammenhang führte eine Supplementierung von Vitamin A zu einer vermehrten Einwanderung von Tregs in die Darmschleimhaut und zu einer gesteigerten Bildung von induzierbaren Tregs und half die Anzahl regulatorischer T-Zellen während Entzündungsprozessen konstant zu halten<sup>2-5</sup>.

Vitamin A und dessen Derivat trans-Retinsäure helfen dabei, eine Immuntoleranz gegen natürliche Bakterien der Darmflora sowie gegen harmlose Nahrungsmittelantigene aufrecht zu erhalten, was eine entscheidende Bedeutung bei der Regulation von Nahrungsmittelunverträglichkeiten bzw. entzündlichen Darmerkrankungen spielen kann.

Zusätzlich bewirken Vitamin A-Metabolite die Einwanderung von speziellen sekretorischen Plasmazellen in die Darmschleimhaut, die Antikörper vom IgA-Typ bilden (sekretorisches IgA = sIgA). Diese Antikörper erfüllen nicht nur eine Barrierefunktion indem sie die Darmschleimhaut vor pathogenen Mikroorganismen schützen, sondern spielen auch eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung des natürlichen Gleichgewichts zwischen Abwehr und Toleranz.

Während die aktiven Vitamin A-Derivate hauptsächlich die Aktivität und Anzahl der regulatorischen T-Zellen in der Darmschleimhaut positiv fördern, übernimmt die aktive Form des Vitamin D, das 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, ähnliche Funktionen. Auch Vitamin D stimuliert wie Vitamin A sowohl die Funktion vorhandener regulatorischer T-Zellen als auch die Neubildung von induzierten Tregs aus naiven CD4 T-Zellen<sup>6,7</sup>. Damit kommt Vitamin D eine Schutzfunktion gegenüber überschießenden Immunreaktionen z. B. im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen zu.

### Referenzen

1. Campbell DJ, Koch MA. Phenotypical and functional specialization of FOXP3+ regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2011;11:119-30.
2. Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007;317:256-60.
3. Siewert C, Menning A, Dudda J, et al. Induction of organ-selective CD4+ regulatory T cell homing. *Eur J Immunol* 2007;37:978-89.
4. Sun CM, Hall JA, Blank RB, et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med* 2007;204:1775-85.
5. Coombes JL, Siddiqui KR, Arancibia-Carcamo CV, et al. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med* 2007;204:1757-64.
6. Jeffery LE, Burke F, Mura M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol* 2009;183:5458-67.
7. Gorman S, Kuritzky LA, Judge MA, et al. Topically applied 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> enhances the suppressive activity of CD4+CD25+ cells in the draining lymph nodes. *J Immunol* 2007;179:6273-83.

## 22. Jahrestagung Labor Dr. Bayer – Leitthema Hormonelle Balance Samstag, 3. Oktober 2015 in Stuttgart

---

### Programm

09.15 – 09.30 Uhr / Begrüßung und Einführung

09.30 – 10.00 Uhr

#### **Vitamin D als Hormon**

Prof. Dr. med. Winfried März

10.00 – 10.30 Uhr

#### **Bioidentische Hormontherapie bei Frau und Mann**

Dr. med. Katharina Lenhart

10.30 – 10.45 Uhr / Diskussion

10.45 – 11.15 Uhr / Pause

11.15 – 11.45 Uhr

#### **Erweiterte Schilddrüsendiagnostik unter Berücksichtigung von rT3, Jod und Selen**

Dr. rer. nat. Wolfgang Bayer

11.45 – 12.15 Uhr

#### **Mikronährstoffe in der Diabetologie**

Apotheker Uwe Gröber

12.15 – 12.30 Uhr / Diskussion

12.30 – 14.00 Uhr / gemeinsames Mittagessen

14.00 – 14.30 Uhr

#### **Neuroendokrine Balance**

Prof. Dr. Dr. med. Karlheinz Schmidt

14.30 – 15.00 Uhr

#### **Osteoporose aus gynäkologisch-endokrinologischer Sicht**

Prof. Dr. med. Bernd Kleine-Gunk

15.00 – 15.15 Uhr / Diskussion

15.15 – 15.45 Uhr / Pause

15.45 – 16.15 Uhr

#### **Salutogenese und Revitalisierung in der ärztlichen Praxis**

Dr. med. Thomas Platzer

16.15 – 16.30 Uhr / Schlussdiskussion

### Moderation

Prof. Dr. Dr. med. Karlheinz Schmidt, Dr. Wolfgang Bayer

### Termin

Samstag, 3. Oktober 2015 von 9.15 bis 16.30 Uhr

### Veranstaltungsort

Hotel am Schlossgarten

Schillerstraße 23

70173 Stuttgart (gegenüber dem Hauptbahnhof)

### Tagungsgebühr

Kosten 90,- Euro pro Person

### Anmeldung

Bitte Seite kopieren, Anmeldung ausfüllen und per Fax an +49(0)711-164 18-18

Ich melde mich zur Tagung am 3. Oktober 2015 verbindlich an und überweise die Tagungsgebühr in Höhe von 90,- Euro/Person auf folgendes Konto:

Labor Dr. Bayer

Konto 198 821 100, Deutsche Bank AG, BLZ 600 700 24

oder IBAN: DE61 6007 0024 0198 8211 00

BIC: DEUTDEDBSTG

Betreff: Jahrestagung 03.10.2015

Um Anmeldung bis spätestens **24. September 2015** wird gebeten. Für eventuelle Rückfragen wenden Sie sich bitte an Frau Schulze, Telefon +49(0)711-164 18-0.

Wir bitten um Verständnis, dass für diese Tagung nur eine Begleitperson möglich ist.

---

Begleitperson (bitte Namen eintragen)

---

Datum und Unterschrift

---

Praxisstempel