

## **Single-cell atlas of hepatic T cells reveals expansion of liver-resident naive-like CD4<sup>+</sup> T cells in primary sclerosing cholangitis**

Tobias Poch, Jenny Krause, Christian Casar, Timur Liwinski, Laura Glau, Max Kaufmann, Annika E. Ahrenstorf, Leonard U. Hess, Annerose E. Ziegler, Glòria Martrus, Sebastian Lunemann, Marcial Sebode, Jun Li, Dorothee Schwinge, Christian F. Krebs, Andre Franke, Manuel A. Friese, Karl J. Oldhafer, Lutz Fischer, Marcus Altfeld, Ansgar W. Lohse, Samuel Huber, Eva Tolosa, Nicola Gagliani, Christoph Schramm

*Journal of Hepatology* (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.03.016>.

Durch Viren, Stoffwechsel- oder Immunerkrankungen verursachte Lebererkrankungen belasten zunehmend das globale Gesundheitssystem. Die Prävalenz immunvermittelter Lebererkrankungen nimmt zu, ihre Pathogenese ist jedoch kaum bekannt und es gibt bisher keine kausale Therapie. Die Entschlüsselung der Zusammensetzung der Parenchymzellen in der Leber hat das Verständnis der menschlichen Leberphysiologie erheblich verbessert, allerdings ist über die Zusammensetzung intrahepatischer Immunzellen und vor allem über ihren Beitrag zu immunvermittelten Lebererkrankungen wenig bekannt.

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronische und fortschreitende Erkrankung der Gallengänge, die zu ebendiesen immunvermittelten Lebererkrankungen zählt und für die es keine kausale Therapie gibt. Starke HLA-Assoziationen weisen auf eine Beteiligung des adaptiven Immunsystems und insbesondere des T-Zell-Kompartiments an der PSC-Pathogenese hin.

Um die Zusammensetzung intrahepatischer T-Zellen zu untersuchen und ihre Funktion besser zu verstehen, haben wir durch die Kombination von Multiparameter-Durchflusszytometrie mit verschiedenen innovativen Einzelzell-RNA-Sequenzierungsmethoden den ersten Immunzellatlas menschlicher T-Zellen aus entzündeten Lebern generiert. Hierbei konnten wir eine zuvor unbekannte Population von Gewebe-residenten naiven CD4<sup>+</sup> T-Zellen identifizieren, die eine transkriptomische Signatur für Geweberesidenz aufwies und sich in direkter Nähe zu den entzündeten Gallengängen in PSC Lebern befanden. Wir konnten zeigen, dass diese Population auch bei anderen Lebererkrankungen vorhanden ist, in PSC-Patienten war sie jedoch vermehrt. Weiterhin zeigte diese naive CD4<sup>+</sup> T-Zellpopulation *in silico* eine Neigung zu einem Entwicklungsverlauf zu T<sub>H</sub>17-polarisierten, entzündungsfördernden Effektorzellen. Diese Neigung konnte ebenfalls für Zellen aus dem peripheren Blut mittels funktioneller Experimente *in vitro*, und durch das epigenetische Profil dieser Zellen bestätigt werden.

Es ist bekannt, dass  $T_H17$ -Zellen Autoimmunerkrankungen verursachen, und Mikrobiota-induzierte  $T_H17$ -Zellen wurden kürzlich für die PSC-Pathogenese mitverantwortlich gemacht. In Anbetracht der Tatsache, dass  $T_H17$ -Zellen auf biliäre Mikrobiota reagieren und dass die Mikrobiota eine wichtige Rolle bei entzündlichen Lebererkrankungen spielen, deutet dies stark darauf hin, dass die hier neu beschriebene naive  $CD4^+$  T-Zellpopulation einen potenziellen Beitrag zu entzündlichen Lebererkrankungen leistet.

Zusammenfassend beschreiben wir hier erstmals naive T-Zellen, die sich resident in nicht-lymphoiden Geweben des Menschen befinden. Wir liefern zudem eine umfassende Datenquelle zu immunvermittelten Lebererkrankungen, insbesondere zur PSC, die nun weiter gemeinschaftlich analysiert werden kann. Unsere Ergebnisse fördern das Verständnis von T-Zellen im Gewebe bei immunvermittelten Lebererkrankungen. Darüber hinaus identifizierten wir als mögliches therapeutisches Ziel entzündlicher Lebererkrankungen gewebsresidente naive  $CD4^+$  T-Zellen als Vorläufer von  $T_H17$ -Zellen.