

Spezialisierte Regulatorische T Zellen schützen vor Entzündung der Nierenkörperchen

Als Reaktion auf Infektionen, Traumata oder Malignome wird das Immunsystem des Körpers rasch und hochgradig aktiviert um Fremdorganismen oder Tumorzellen abzuwehren. Im Falle einer überschießenden Immunantwort können jedoch auch Kollateralschäden des umliegenden, eigentlich gesunden, Gewebes entstehen. Im schlimmsten Fall kann sich aus einer unkontrollierten Immunantwort sogar eine Auto-Immunerkrankung entwickeln, die sich gegen körpereigenes Gewebe richtet und zu schwerwiegenden Schäden führt. Eine Gruppe solcher Auto-Immunerkrankungen stellen die Entzündungen der Nierenkörperchen, sogenannte Glomerulonephritiden, dar. Glomerulonephritiden sind eine der Hauptursachen für die Entstehung einer terminalen Niereninsuffizienz und verursachen dadurch ein hohes Maß an sozio-ökonomischen Problemen. Die Ätiopathogenese der meisten Formen der Glomerulonephritis ist nur sehr unzureichend geklärt. Als Folge dessen sind die bisherigen therapeutischen Möglichkeiten unspezifisch und mit einem hohen Maß an unerwünschten Nebenwirkungen behaftet. Die Suche nach neuen Therapieformen zur Behandlung von Glomerulonephritiden ist somit ein dringliches Ziel der Wissenschaft. Ein vielversprechendes neues interventionelles Ziel sind die Zellen der Th17 Immunantwort. Zahlreichen Studien, inklusive eigener Arbeiten, konnten eine zentrale Bedeutung von Th17 Zellen für die Entstehung und das Fortschreiten von Glomerulonephritiden belegen. Das genaue Verständnis der Mechanismen, welche die hochpathogene Th17 Antwort kontrollieren, ist daher von grosser praktischer Relevanz. Unsere Studie konnte diesbezüglich im Mausmodell der Glomerulonephritis eine neue Subpopulation protektiver regulatorischer T Zellen charakterisieren, welche auf die Herunterregulation der Th17 Antwort spezialisiert ist. Als zentrales Molekül, welches diese von uns mit Treg17 benannten Zellen induziert, konnte der Transkriptionsfaktor Stat3 identifiziert werden. Ein wesentlicher Mechanismus, der die Spezifität von Treg17 Zellen für Zellen der Th17 Antwort begründet, ist die Expression des Oberflächenrezeptors CCR6. Der CCR6 ist wichtig für die zielgerichtete Wanderung von T Zellen und findet sich sowohl auf Th17, als auch auf Treg17 Zellen. Durch diese gemeinsame Expression des CCR6 werden das Zusammentreffen und die optimale Interaktion dieser beiden Zellpopulationen ermöglicht. In weiteren Analysen konnten wir dann erstmalig zeigen, dass dieses Konzept von CCR6 tragenden Treg17 Zellen, auch im Menschen Gültigkeit hat. Um herauszufinden, ob CCR6 tragende Treg17 Zellen möglicherweise eine Rolle bei Glomerulonephritiden spielen, wurden zudem Nierenbiopsien von erkrankten Patienten analysiert. Hier zeigte sich ebenfalls, in Analogie zum Mausmodell der Glomerulonephritis, eine Infiltration der erkrankten Nieren mit CCR6 positiven Treg17 Zellen, welche sich stets in räumlicher Nähe zu CCR6 tragenden pathogenen Th17 befanden.

Insgesamt konnten wir in dieser Arbeit somit zeigen, dass regulatorische T Zellen, anders als bisher wahrgenommen, keine einheitliche Zellpopulation darstellen. In Analogie zur Differenzierung von T Effektorzellen scheinen sich auch regulatorische T Zellen in unterschiedliche Subtypen zu entwickeln. Sowohl in der Maus, als auch im Menschen konnten wir spezialisierte Treg17 Zellen nachweisen, welche spezifisch pathogene Th17 Zellen supprimieren. Diese Befunde eröffnen ein Besseres Verständnis der Regulation der Th17 Antwort und können langfristig zur Entwicklung neuer, Th17 gerichteter therapeutischer Strategien für Glomerulonephritiden beitragen.

Referenz: Kluger MA, Luig M, Wegscheid C, Goerke B, Paust HJ, Brix S, Yan I, Mittrücker HW, Hagl B, Renner ED, Tiegs G, Wiech T, Stahl RAK, Panzer U, Steinmetz OM: Stat3 Programs Th17-Specific Regulatory T Cells to Control GN. **J Am Soc Nephrol**, 25: 1291-1302, 2014.