

TH17-Zellen

Bedeutung bei chronischen Entzündungen und Autoimmunerkrankungen

Dr. rer. nat. Cornelia Doebis

IMD Berlin MVZ

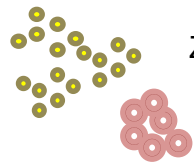
Die Komponenten des Immunsystems

Unspezifisches IS

angeboren
schnelle Immunantwort

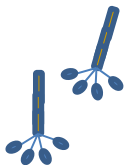


Humorale Komponenten



Zytokine

Komplement



Zelluläre Komponenten



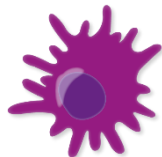
Monozyten /
Makrophagen



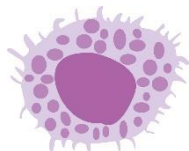
Neutrophile
Eosinophile
Basophile
Granulozyten



Natürliche
Killerzellen



Dendritische
Zellen



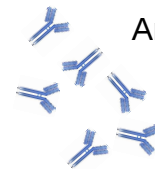
Mastzellen

Spezifisches IS

erworben
langsame Immunantwort



Humorale Komponenten



Antikörper



Zelluläre Komponenten



T-Zelle



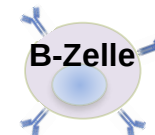
Zytotoxische
T-Zelle



T-Helfer-
Zelle



Regulatorische
T-Zelle



B-Zelle

- ⇒ antigen-spezifische Effektorzellen
- ⇒ schütten Botenstoffe aus, die mit anderen Zellen des Immunsystems kommunizieren und diese aktivieren, um Pathogene zu eliminieren

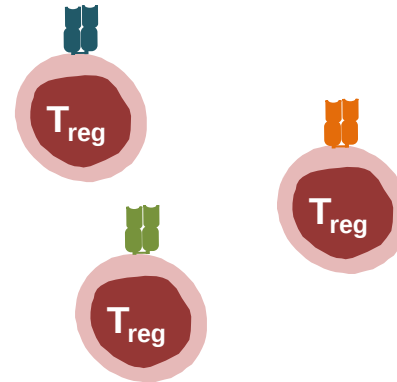
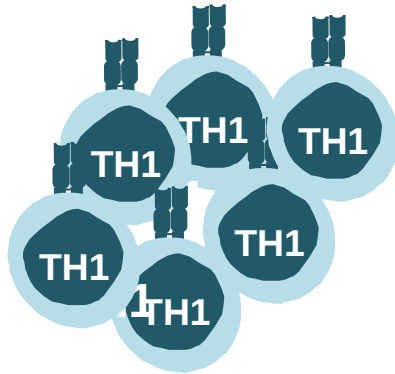
CD4 T-Helferzellen

T-Helferzelle		Funktion	Zielzelle
		Zelluläre Immunität Intrazelluläre Bakterien Viren	Makrophagen Dendritische Zellen
		Trigger der humoralen Immunität Allergene Parasiten	B-Zellen Eosinophile Granulozyten Basophile Granulozyten
		Autoimmunität Extrazelluläre Bakterien Pilze	Neutrophile Granulozyten Epithelzellen
		Immuntoleranz Regulation von Immunreaktionen	APC Effektorzellen

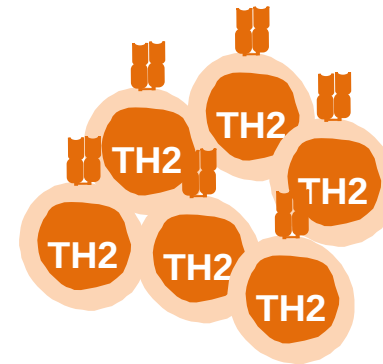
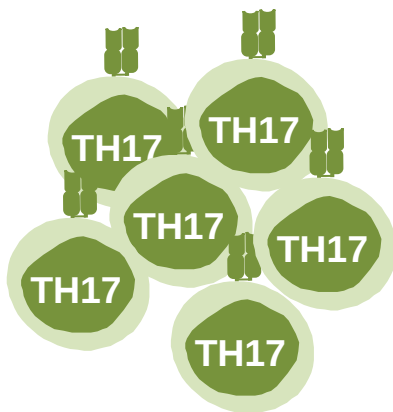
⇒ TH17-Zellen zeigen eine gewisse Plastizität, d.h. sie können sich unter bestimmten Bedingungen in andere Subpopulationen umwandeln, z.B. TH1, TH2 oder Treg

Individuelle T-Helferzell-Immunantworten

Cytomegalievirus



Candida



Birkenpollen

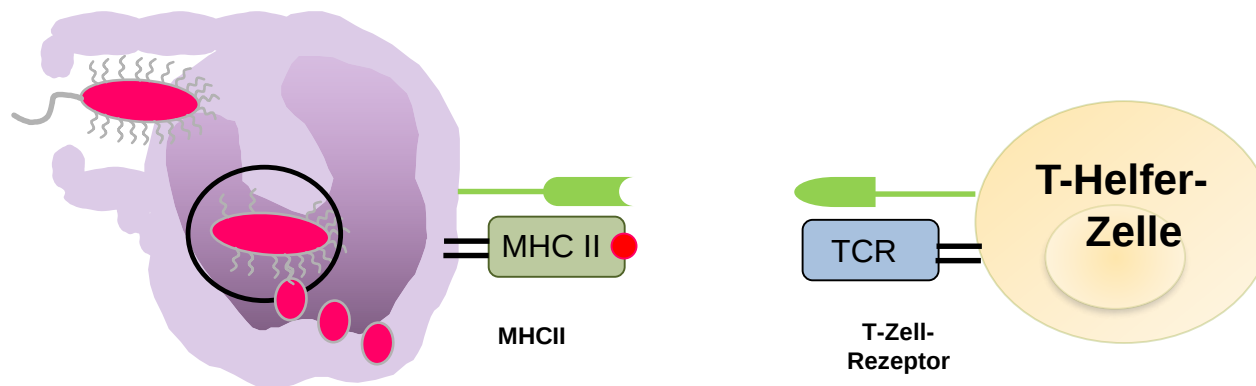
CD4 TH17-Helferzellen

T-Helferzelle	Funktion	Zielzelle
	Autoimmunität Extrazelluläre Bakterien Pilze	Neutrophile Granulozyten Epithelzellen

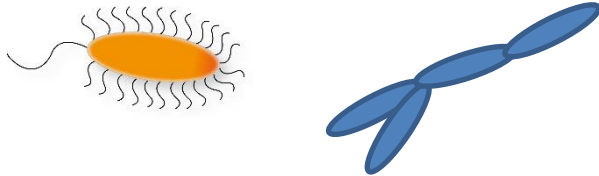
- vermitteln schützende Immunität an den „Barrieren“
- sind unter homöostatischen Bedingungen v.a. im Darm und in der Haut zu finden
- dysregulierte Th17-Antworten können zu lokalen Entzündungsstörungen beitragen, z.B. entzündliche Darmerkrankungen, Parodontitis
- sind involviert in die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen

Differenzierung einer TH17-Zelle

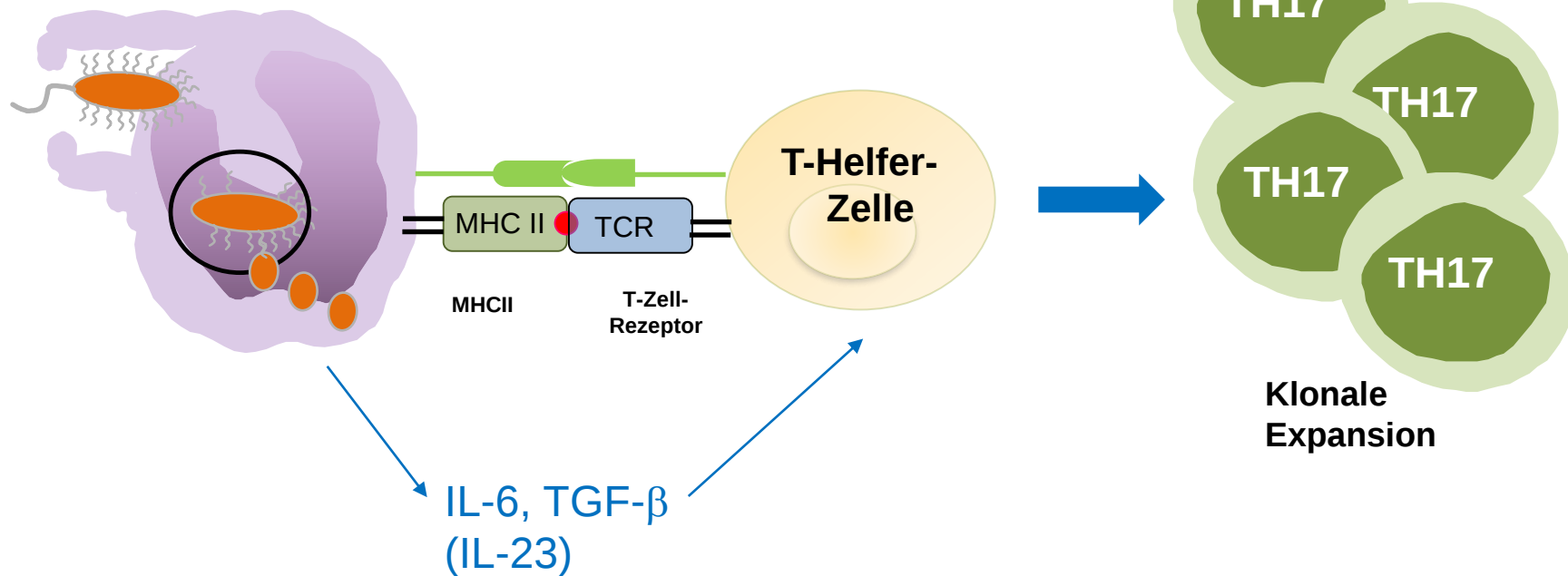
- Erkennung, Aufnahme und Verdau (Zerstörung) von Erregern, Partikeln sowie toten oder apoptotischen Zellen durch Makrophagen
- Präsentation von Antigenbruchstücken an T-Helferzelle



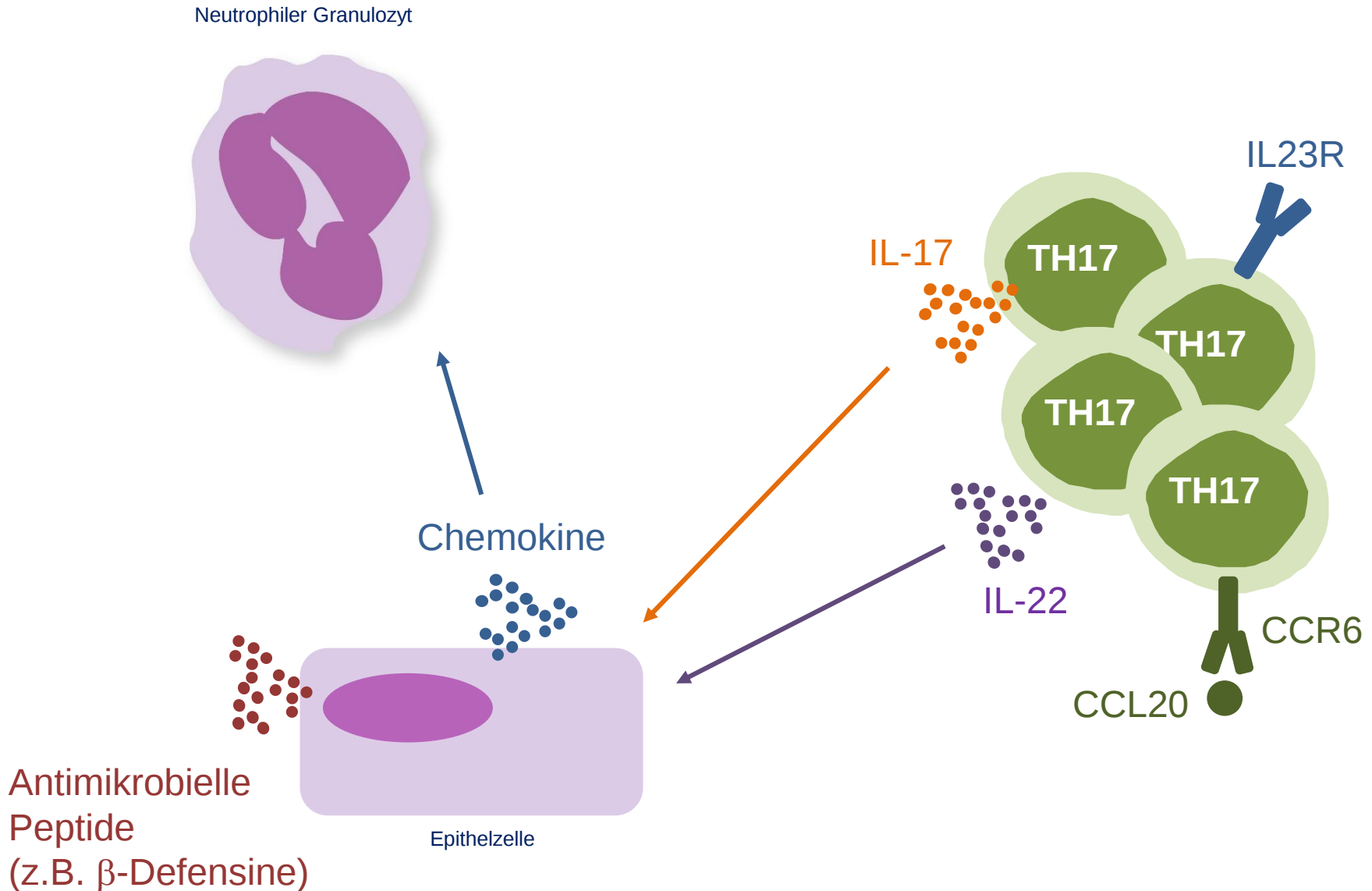
Differenzierung einer TH17-Zelle



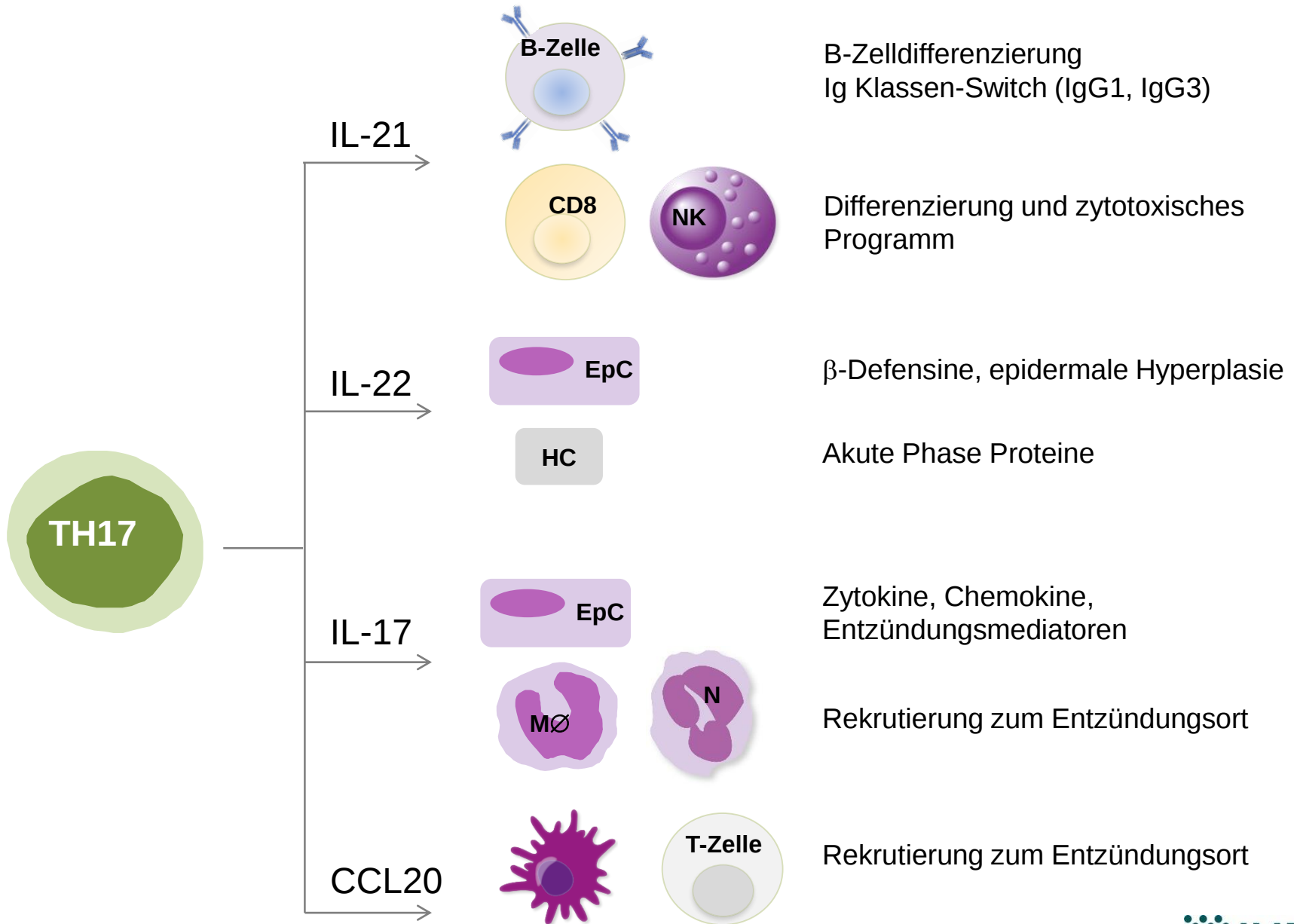
Pilze / extrazelluläre Bakterien



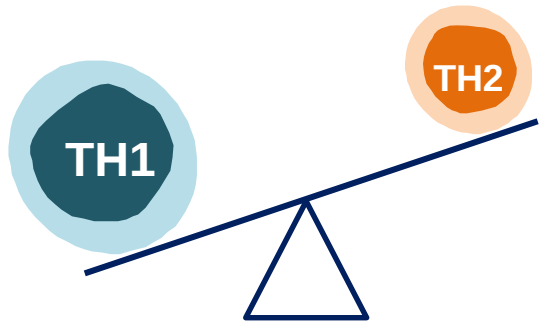
Effektorzytokine/-Rezeptoren der TH17-Zellen



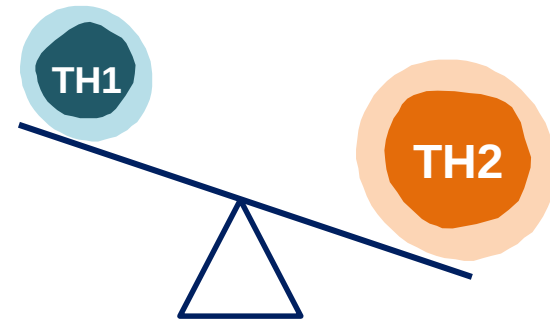
Effektorzytokine der TH17-Zellen



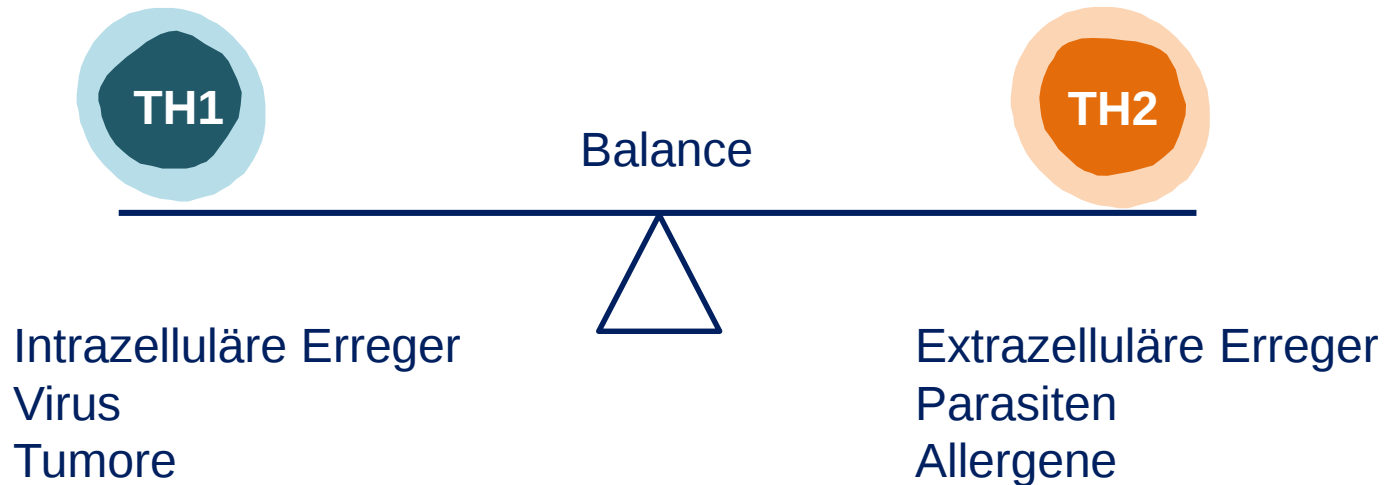
Altes Modell der T-Helferzell-„Balance“



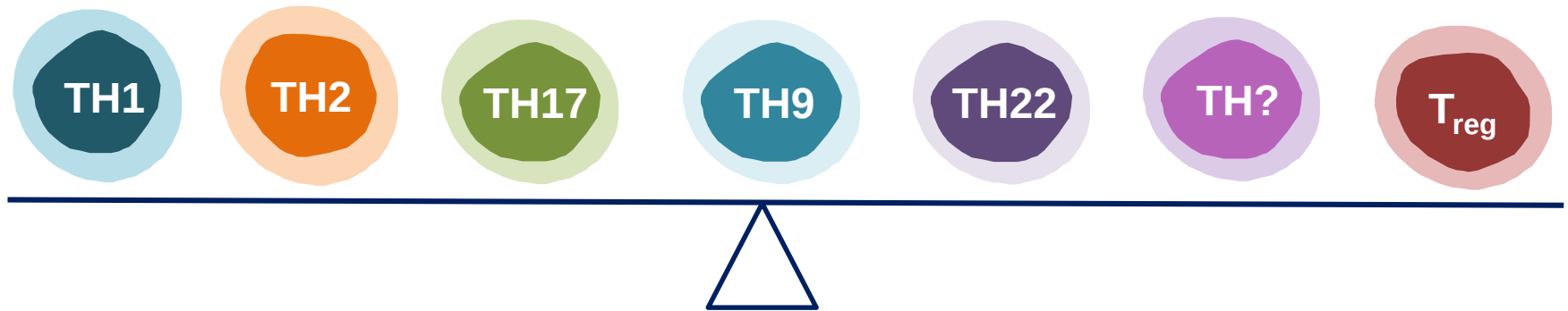
Zelluläre Immunität



Humorale Immunität



Balance zwischen vielen „Mitspielern“



TH17 – Assoziationen zu Erkrankungen

Pilzinfektionen:

Candida albicans
Coccidioides posadasil
Histoplasma capsulatum
Blastomyces dermatiditis

Bakterielle Infektionen:

Staphylococcus aureus
Streptococcus pyogenes
Klebsiella pneumonia
Bordetella Pertussis
Mycobaterium tuberculosis

Zähne:

Parodontitis
(Porphyromonas gingivalis)

ZNS:

Multiple Sklerose

Haut:

Psoriasis

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen:

Rheumatoide Arthritis
Sjögren-Syndrom
Morbus Bechterew
Systemischer Lupus (SLE)

Darm:

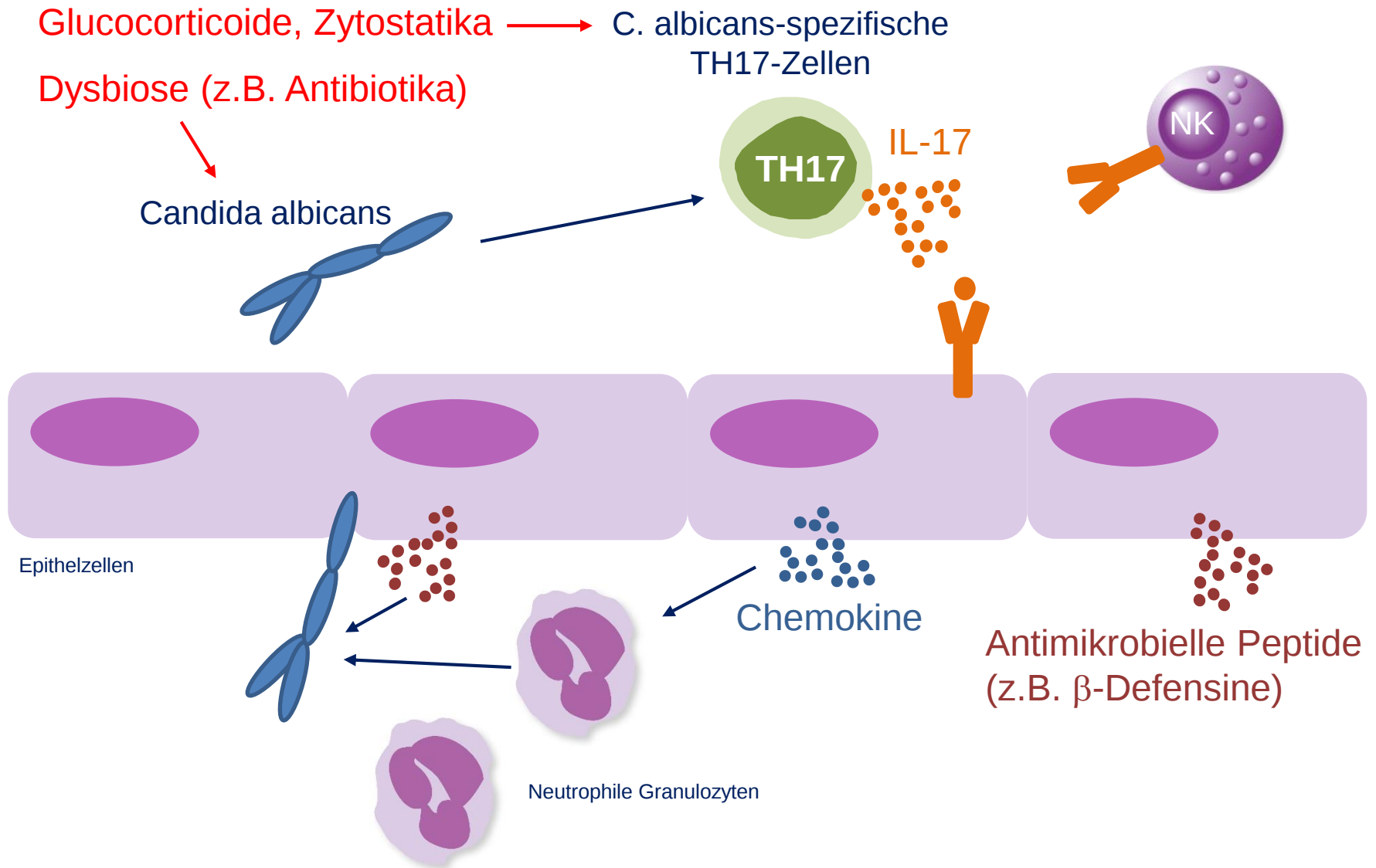
Morbus Crohn
Colitis ulcerosa

Pankreas:

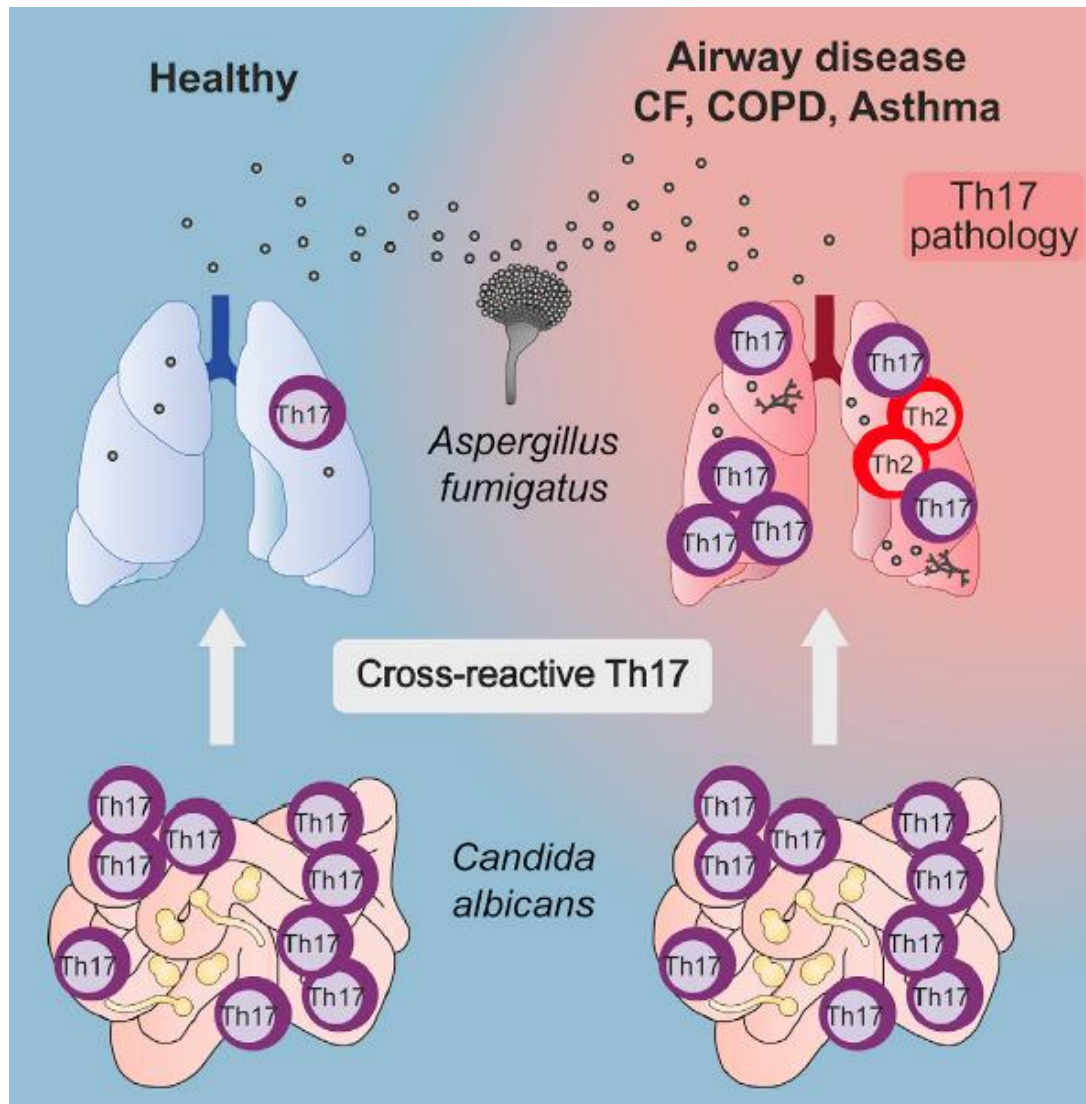
Diabetes mellitus Typ I



TH17 und Candida albicans



TH17 und Candida albicans



Patienten mit respiratorischen Erkrankungen:

- TH17-Zellen im Lungengewebe erhöht
- Verschlechterung des Krankheitsbildes

TH17 und *Candida albicans*

- *C. albicans* ist der Haupt-Induktor von humanen TH17-Antworten
- Immunantwort auf andere Pilzarten resultiert größtenteils aus kreuzreaktiven *C. albicans*-spezifischen TH17-Zellen
- eine Darmentzündung erhöht *C. albicans* und kreuzreaktive TH17-Zellen
- kreuzreaktive TH17-Zellen tragen zu *A. fumigatus*-getriebener nicht-intestinaler Entzündung bei $\Rightarrow$ heterologe Immunität

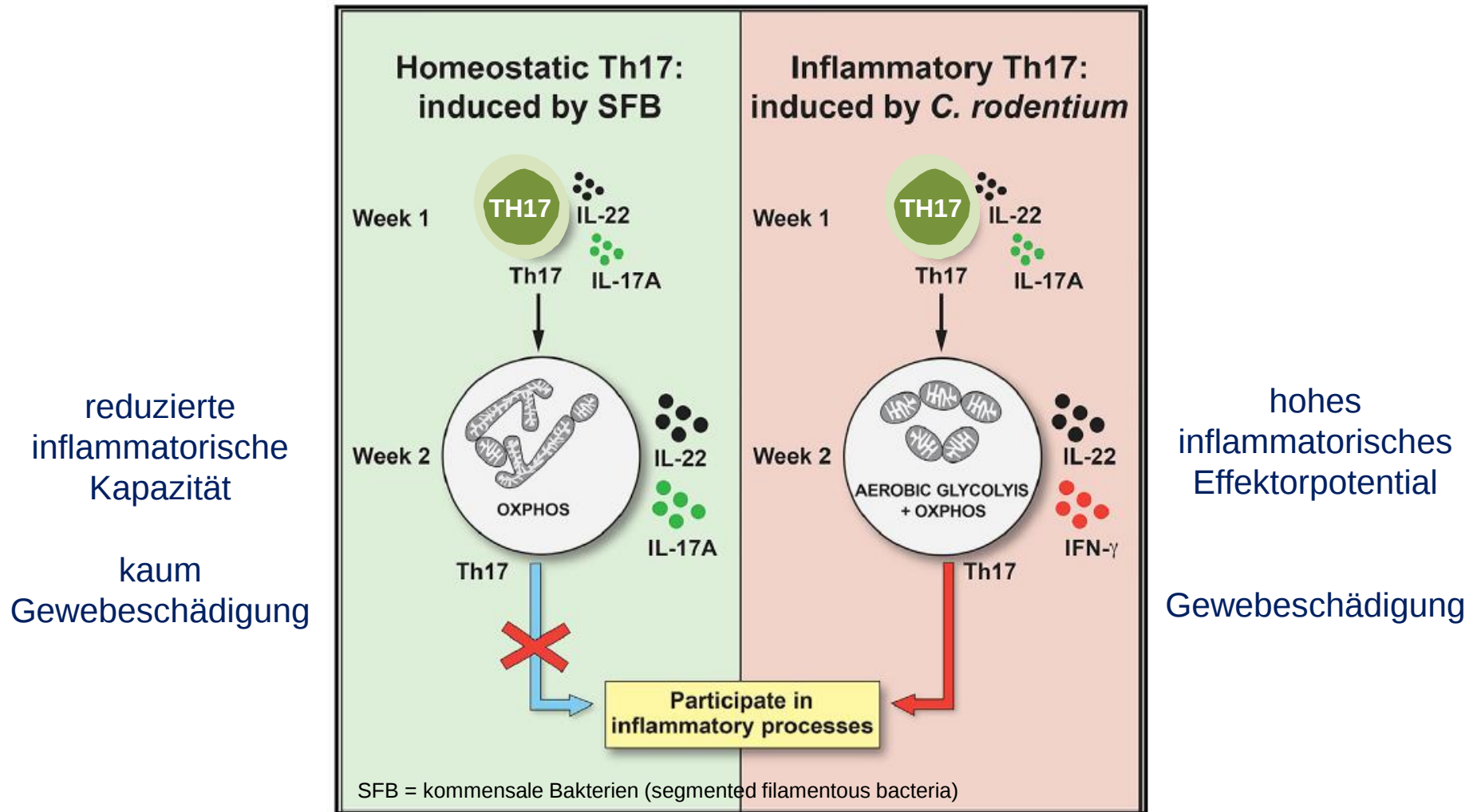
TH17 und Pilzinfektionen

schützende intestinale
TH17-Reaktion gegen
C. albicans

verstärkte Entzündungsreaktion
durch luftübertragene Pilze
in Patienten mit Asthma, COPD, CF



TH17 und bakterielle Infektionen



TH17 und bakterielle Infektionen

- Segmentierte Fadenbakterien (SFB) sind die Hauptinduktoren von TH17-Zellen
- Gewebesständige TH17-Zellen, spezifisch für kommensale Bakterien, sind:
 - nicht entzündlich
 - metabolisch vergleichbar zu ruhenden Gedächtniszellen
- Pathogen-spezifische TH17-Zellen:
 - zeigen eine hohe Plastizität gegenüber Entzündungszytokinen
 - sind hoch glykolytische Effektorzellen

Kommensale Bakterien

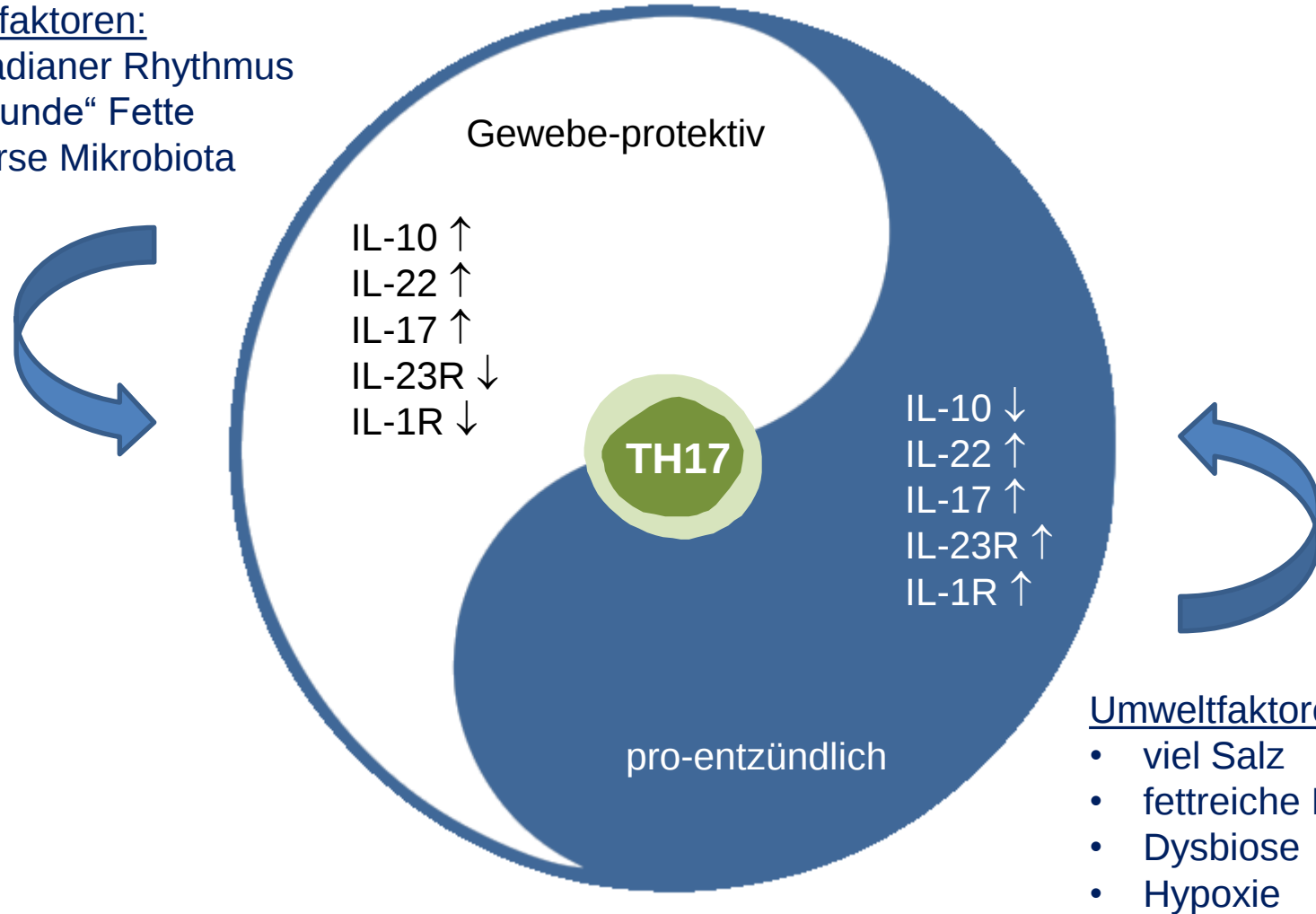
Pathogene Bakterien



Dichotomie der TH17-Zellen

Umweltfaktoren:

- zirkadianer Rhythmus
- „gesunde“ Fette
- diverse Mikrobiota



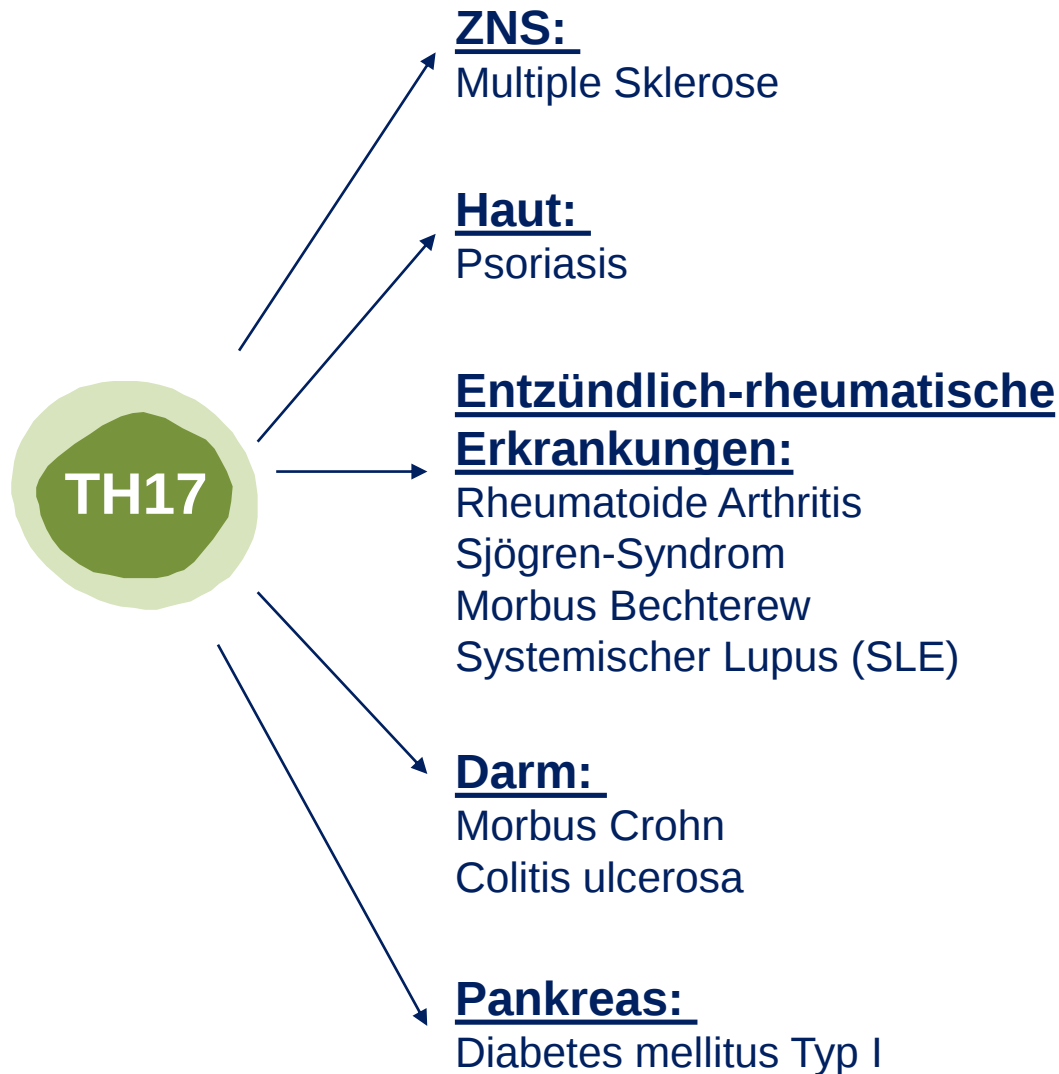
Umweltfaktoren:

- viel Salz
- fettreiche Nahrung
- Dysbiose
- Hypoxie

Ursachen von Autoimmunerkrankungen

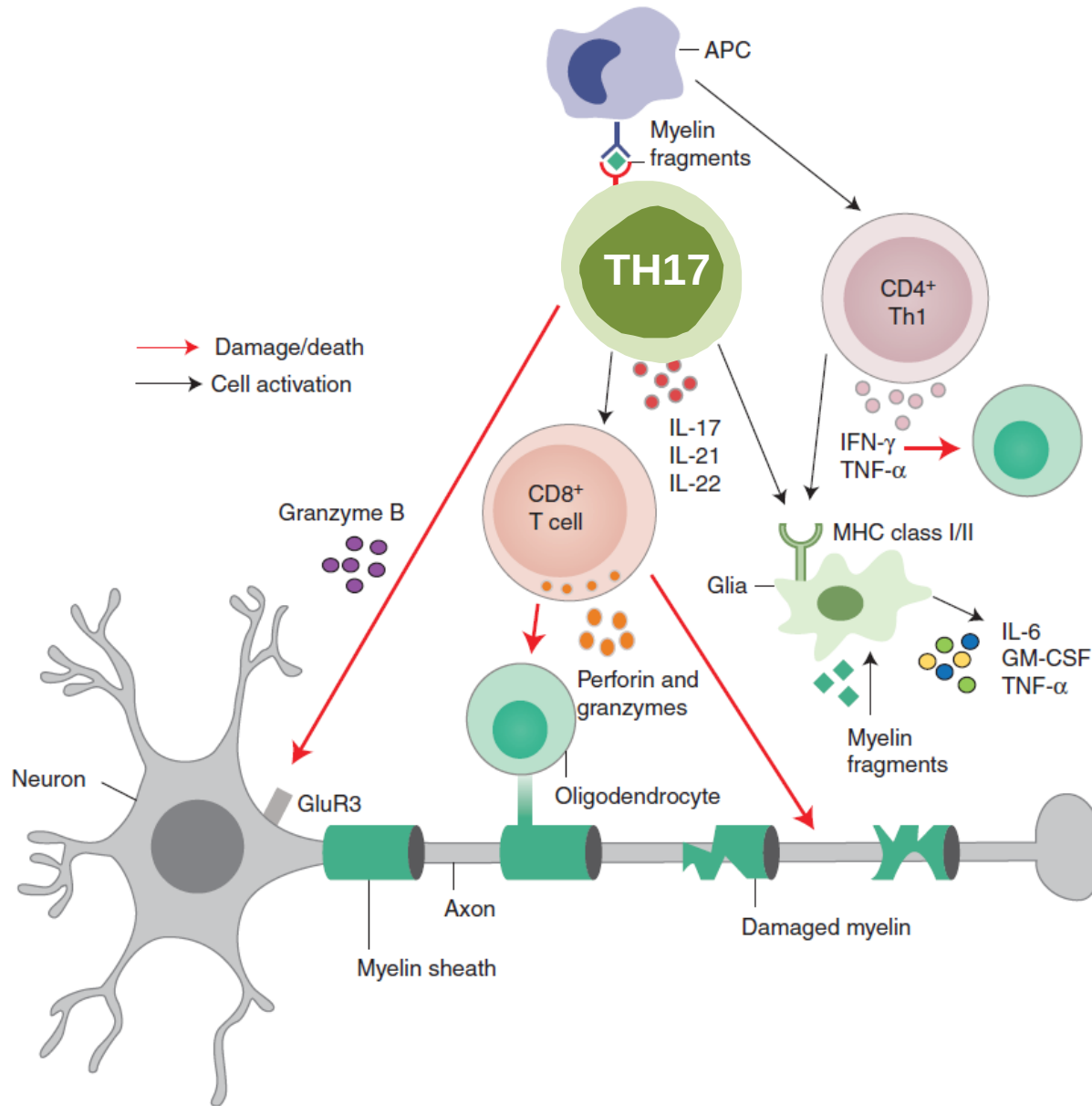
- genetische Prädisposition (ca. 20% aller AIE)
- Dysbiose im gastro-intestinalen Trakt
- chronische Entzündungsprozesse
 - ⇒ Autoantikörper
 - ⇒ molekulares Mimikry
 - ⇒ Verlust der Toleranz (Treg-Zellen ↓)
 - ⇒ unphysiologische Aktivierung von TH17-Zellen
(gewebedestruktiv)

TH17 und Autoimmunerkrankungen



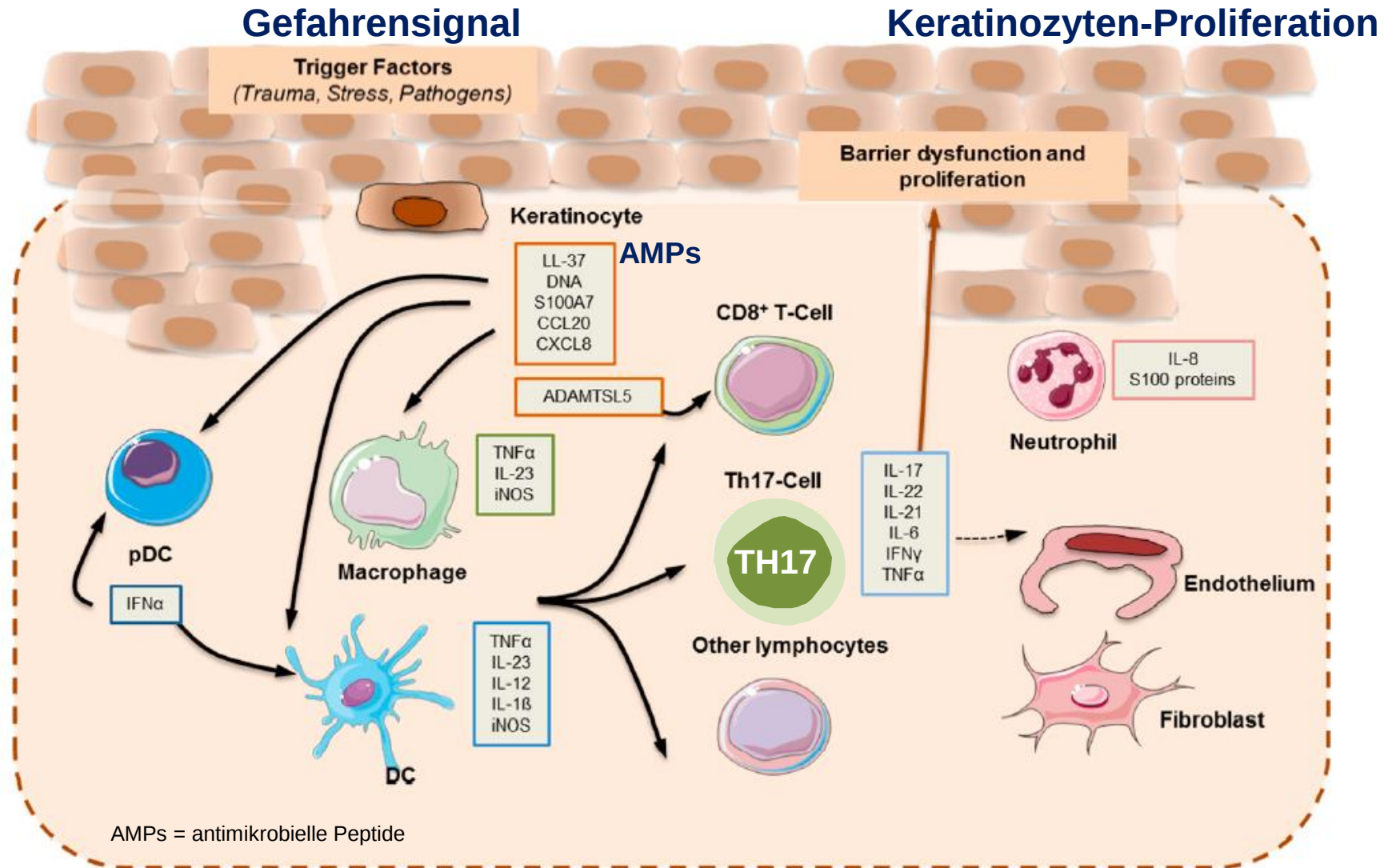
- TH17 ↑
- IL-17 ↑
- IL-21, IL-22, IL-23
- TH17 / Treg Imbalance

TH17 und Multiple Sklerose



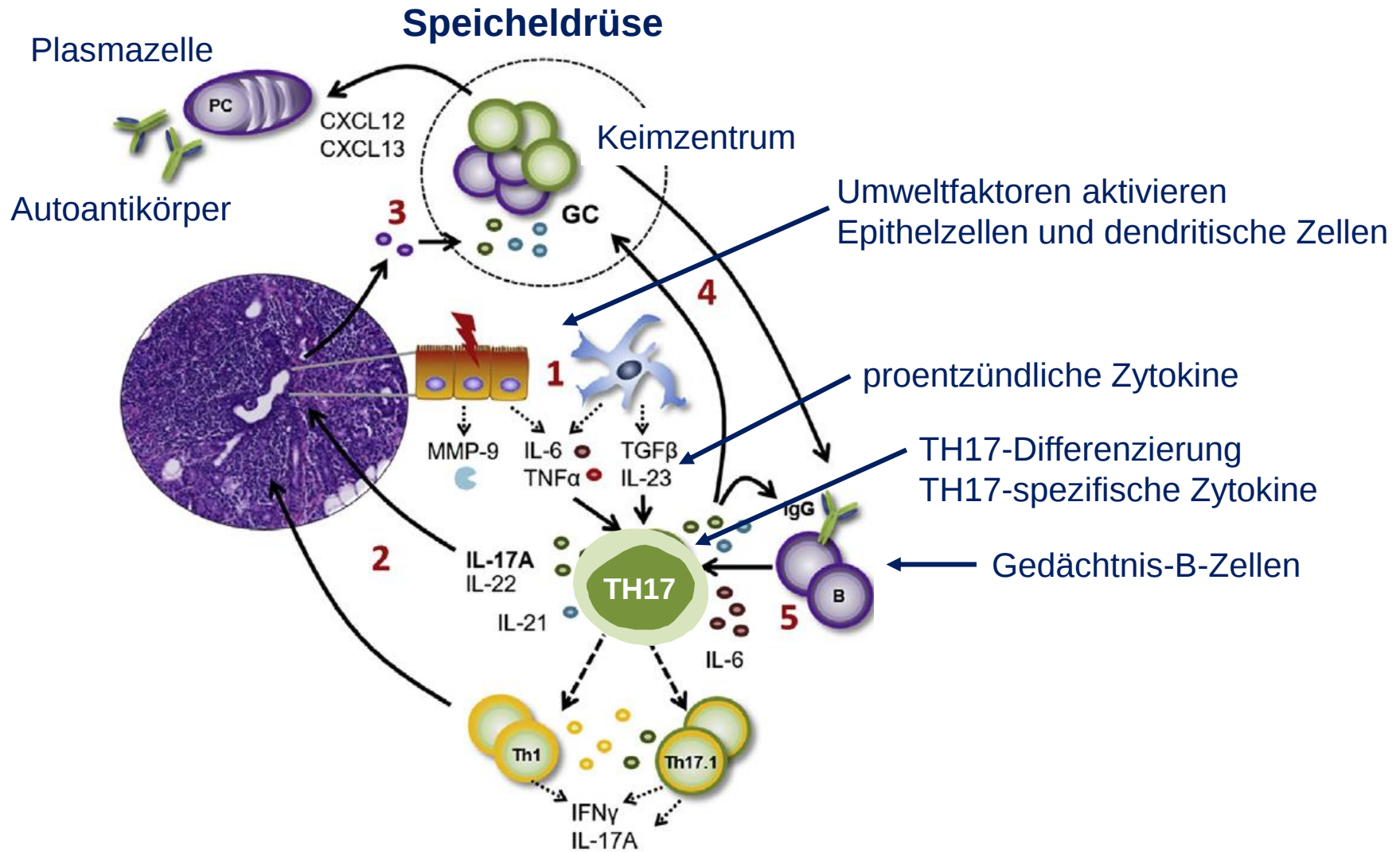
- Absterben der Oligodendrozyten
- Demyelinisierung
- Verlust der Neuronen

TH17 und Psoriasis



Initiale Phase

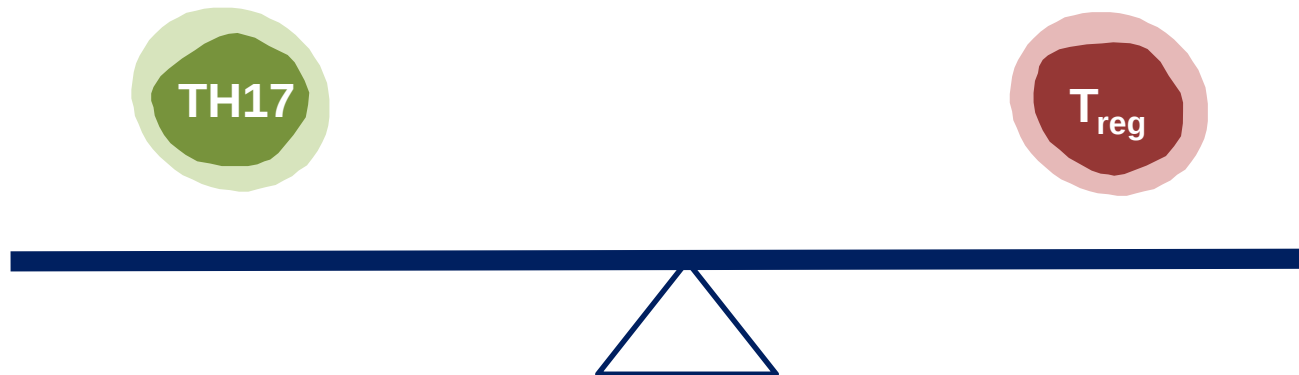
TH17 und Sjögren-Syndrom



Autoimmunität

Toleranz

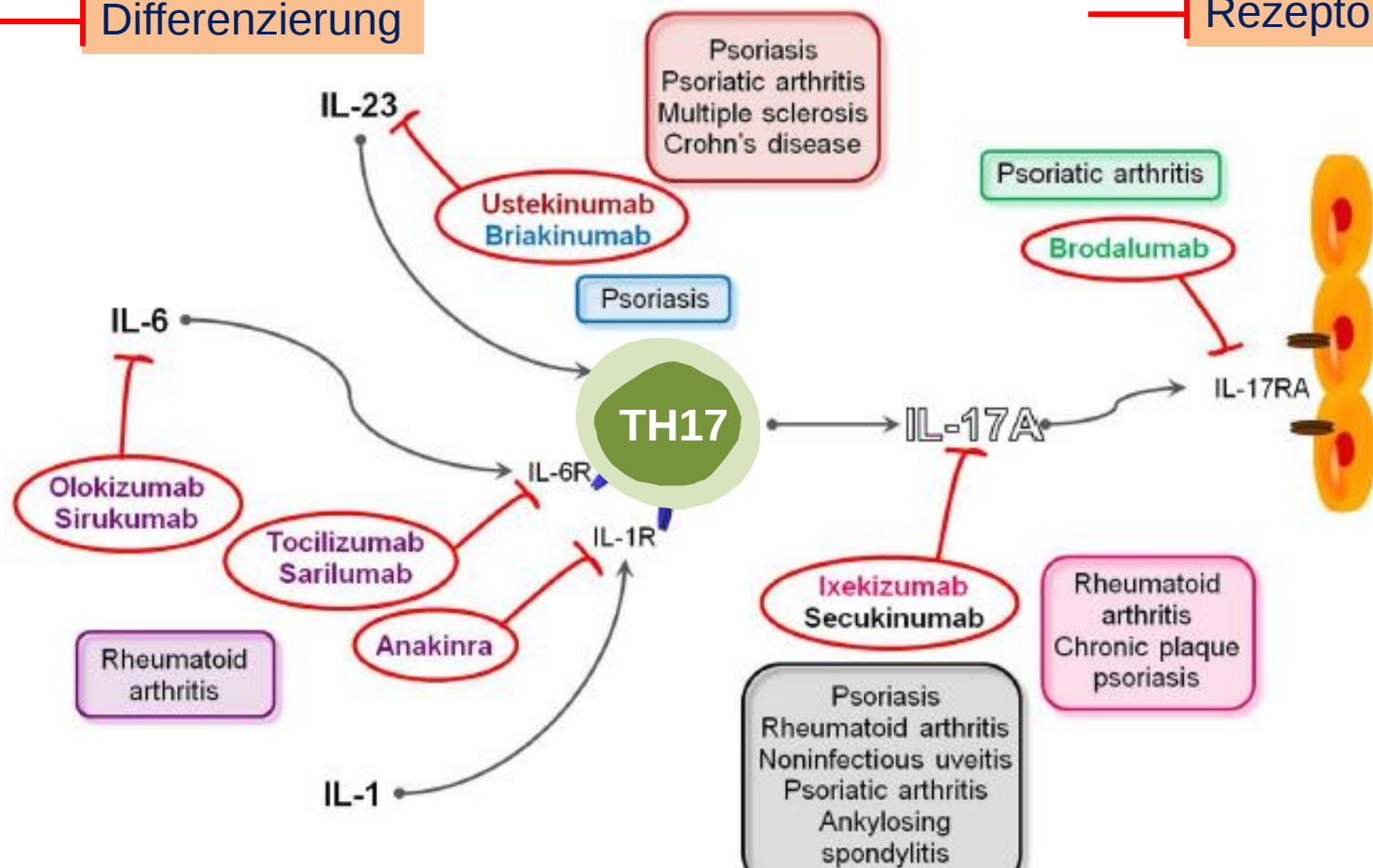
- Zytokin-Milieu
- T-Zell-Rezeptor-Signal
- Stärke der Kostimulation (CD28)
- Metabolismus
- Mikrobiom



Therapie-Strategien

Differenzierung

Rezeptor



Effektorzytokin

Dermatology

IDEOM – Original Paper

Dermatology 2017;233:366–377
DOI: 10.1159/000484520

Received: May 8, 2017
Accepted after revision: October 19, 2017
Published online: December 20, 2017

Th17 Inhibitors in Active Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials

Girish S. Naik^{a, b} Wai K. Ming^{a, c, d} Itai M. Magodoro^{a, e}
Babatunde Akinwunmi^{a, f} Sara Dar^{a, g, h} Henrik E. Poulsen^{i-k}
Lars E. Kristensen^{j, l} Christina Ellervik^{a, j, m, n}

Ustekinumab
Ixekinumab
Brodalumab
Secukinumab

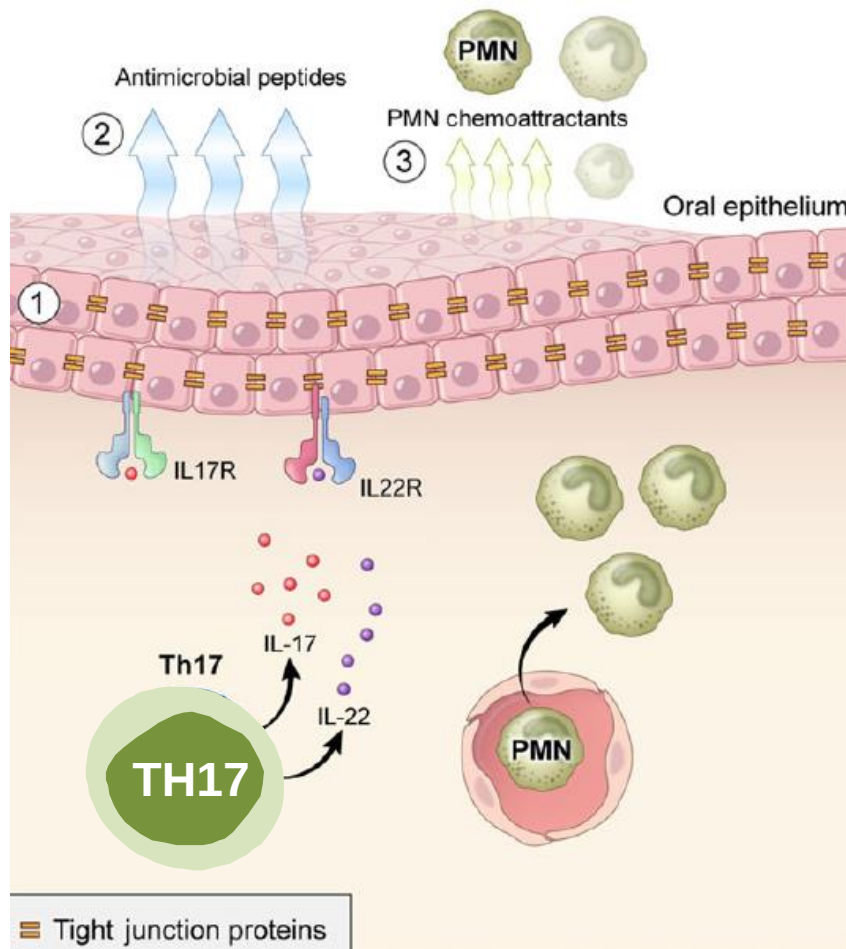
1718 Patienten mit Treatment
840 Patienten Placebo

Schlussfolgerung:

Biologika bewirken bei aktiver PsA im Vergleich zu Placebo eine klinisch signifikante Verbesserung bei akzeptabler Sicherheit und Verträglichkeit für eine kurzfristige Behandlung

„Inzidenzfälle von Candida-Infektionen wurden in 4 Studien berichtet, während in den übrigen 3 Studien keine Infektionen beobachtet wurden. Es gab einen Trend zu einem höheren Risiko für die Entwicklung von Candida-Infektionen, aber die CIs waren breit mit einem nicht signifikanten p-Wert.“

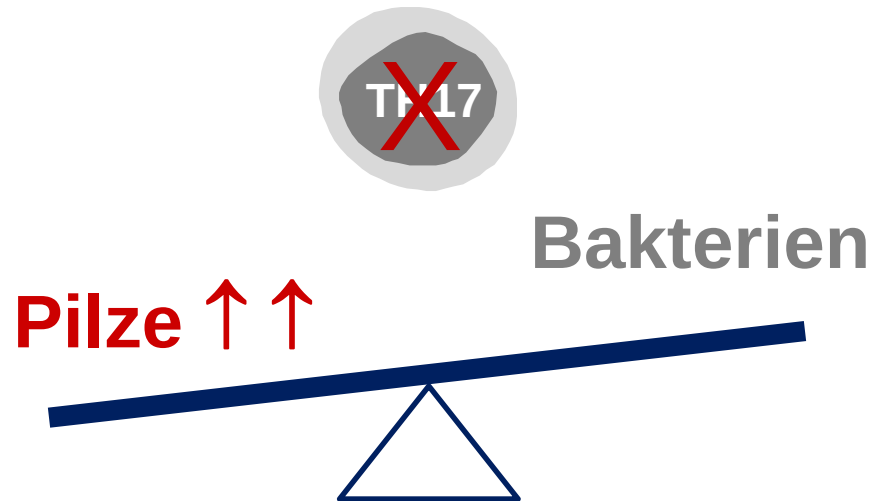
TH17-Zellen – orale Mukosa



- Regulation der Expression des epithelialen Tight Junction-Proteins
- Induktion der Produktion antimikrobieller Peptide
- Freisetzung von Chemokinen zur Anlockung von Immunzellen

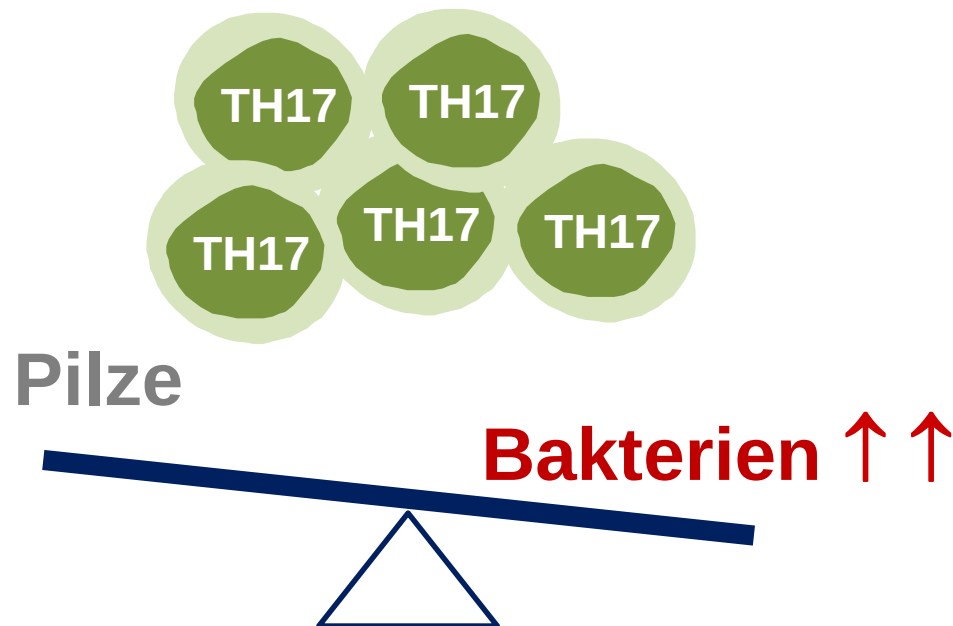
⇒ TH17-Zellen sind für die orale Schleimhautintegrität und die Immunüberwachung von entscheidender Bedeutung

TH17-Zellen – orale Mukosa



TH17-Defekt

⇒ Orale Candidose



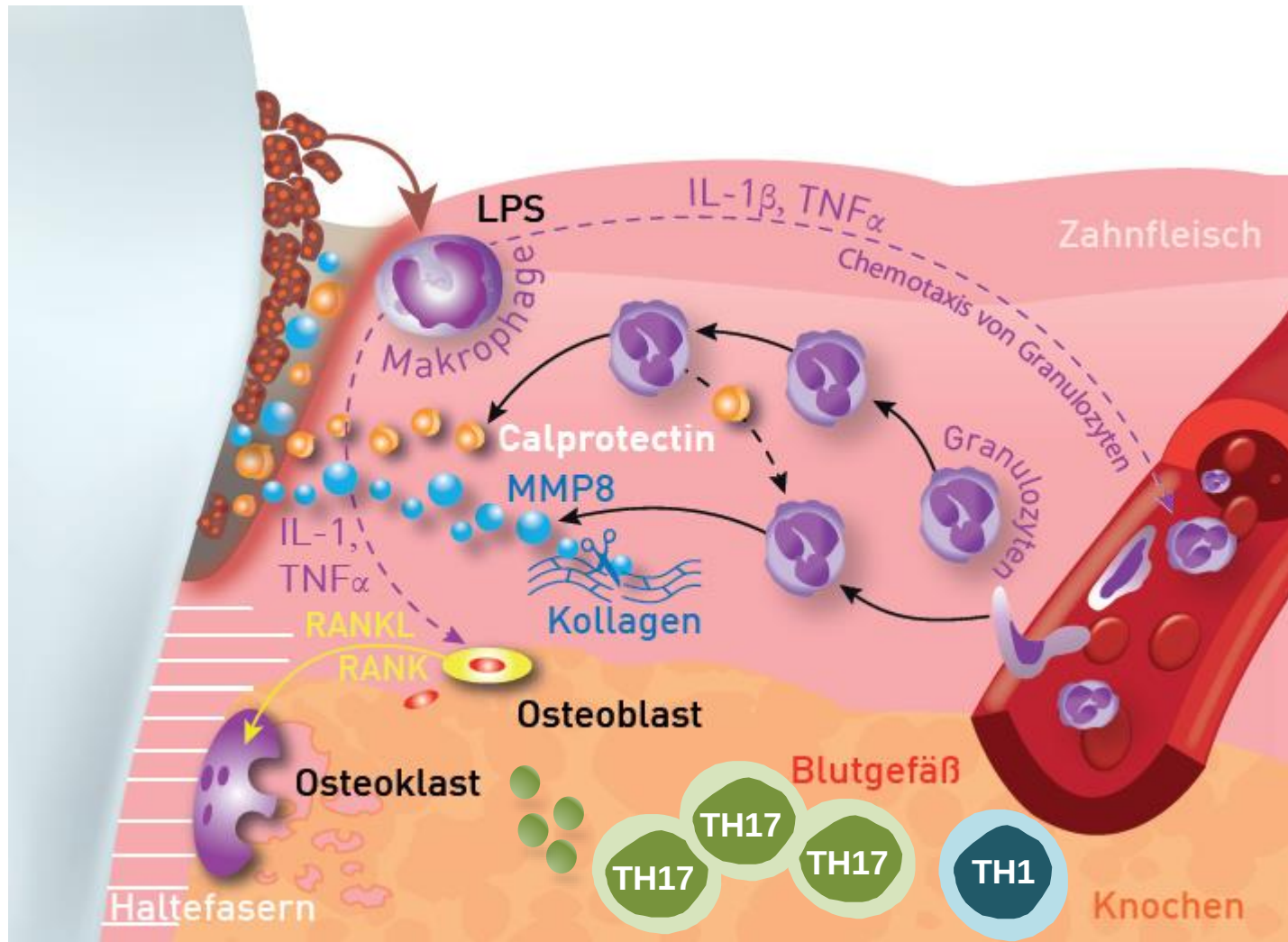
Überreaktion der TH17

⇒ Parodontitis mit bakterieller
Überbesiedelung und
Dysbiose

TH17-Zellen und Parodontitis

- in Parodontitis-Gewebe sind TH17-Zellen überrepräsentiert
Cardoso et al. Oral Microbiol Immunol 2009
- IL-17-Expression höher in Patienten mit Parodontitis als mit Gingivitis, in Gesunden gar nicht messbar
Honda et al. Clin Chim Acta 2008; Okui et al. J Dent Res. 2012
- erhöhte IL-17-Expression in Gingiva korreliert zu Parodontitis-Aktivität
Lester et al. J Periodontol 2007; Dutzan et al. J Periodontol 2012
- IL-17 verstärkt Inflammation durch Induktion proentzündlicher Zytokine und Aktivierung von Osteoklasten (⇒ Knochendestruktion)
Montsopoulos et al. PLOS Path. 2015

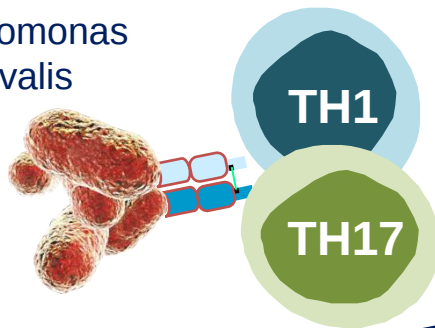
TH17-Zellen und Parodontitis



Parodontitis

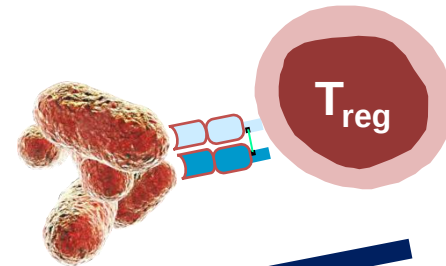
IFN- γ
IL-17

Porphyromonas
gingivalis



Toleranz

IL-10, TGF- β



- **Vitamin D hemmt die Lymphozytenproliferation**

1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. J Immunol. 1985;134:3032-5.

- **Vitamin D hemmt die TH1- und TH17-Lymphozyten (IFN- γ / IL-17)**

Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. J Nutr. 1995 ;125:1704-1708.

- **Vitamin D hemmt die Sekretion von IL-2 und IL-17**

1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. Mol Cell Biol. 2011 ;31:3653-69

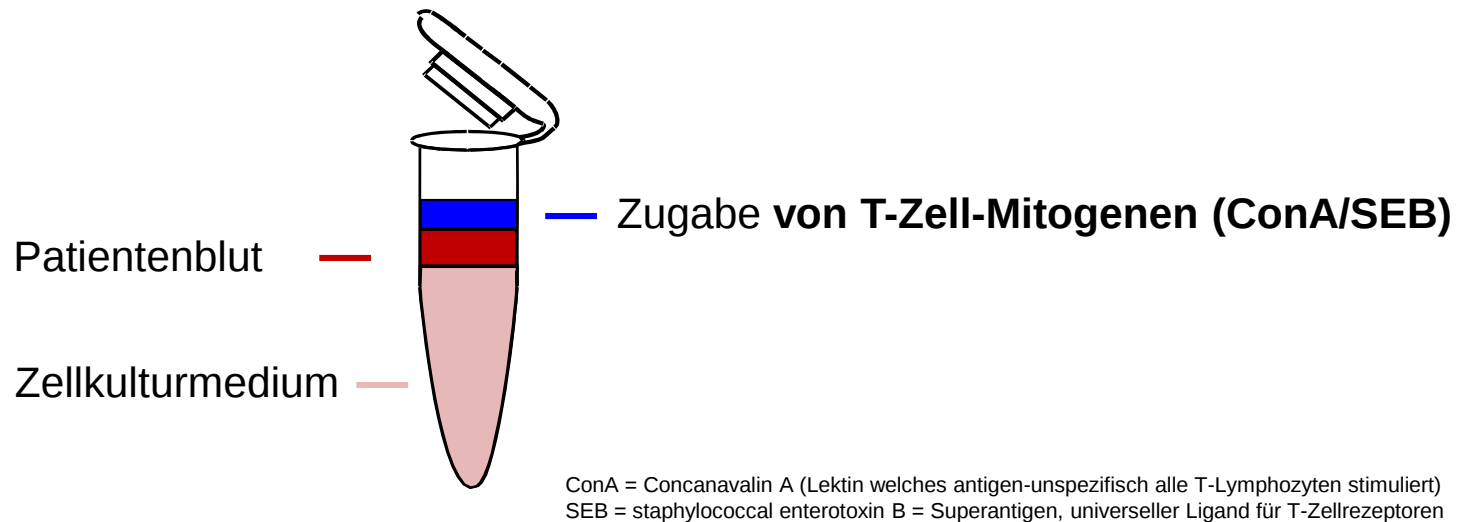
Nachweis der CD4 T-Helfer-Subpopulationen

Der quantitative zelluläre Immunstatus trifft keine Aussage über die Subtypen der T-Helferzellen!

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	9400 / μ l	4000 - 10000		
Lymphozyten	3234 / μ l	1100 - 4000	34 %	20 - 40
Monozyten	564 / μ l	140 - 800	6 %	2 - 14
Granulozyten	5602 / μ l	2400 - 7400	60 %	42 - 75
Immunkompetenz				
T-Zellen	2406 / μ l	920 - 2580	74 %	61 - 84
B-Zellen	388 / μ l	54 - 438	12 %	7 - 21
NK-Zellen	385 / μ l	210 - 740	12 %	10 - 30
→ CD4+ T-Helferzellen	1604 / μ l	550 - 1460	50 %	32 - 60
CD8+ T-Zellen	692 / μ l	280 - 930	21 %	23 - 40
Immunaktivierung				
CD4/CD8-Ratio	2,32	1 - 3		
aktivierte T-Zellen (HLA-DR+)	200 / μ l	<345	6 %	< 17
Naive / Memory CD8 (CD28+)	607 / μ l	238 - 448	88 %	49 - 73
terminale Memory CD8 (CD28-/CD57+)	34 / μ l	4 - 458	5 %	2 - 71
CD4+/CD8+ T-Zellen			1,2 %	< 5
Immuntoleranz				
Regulatorische CD8 (CD28-/CD57-)	51 / μ l	2 - 357	7 %	2 - 41
CD8/CD28-Ratio	7,13	1 - 2,8		

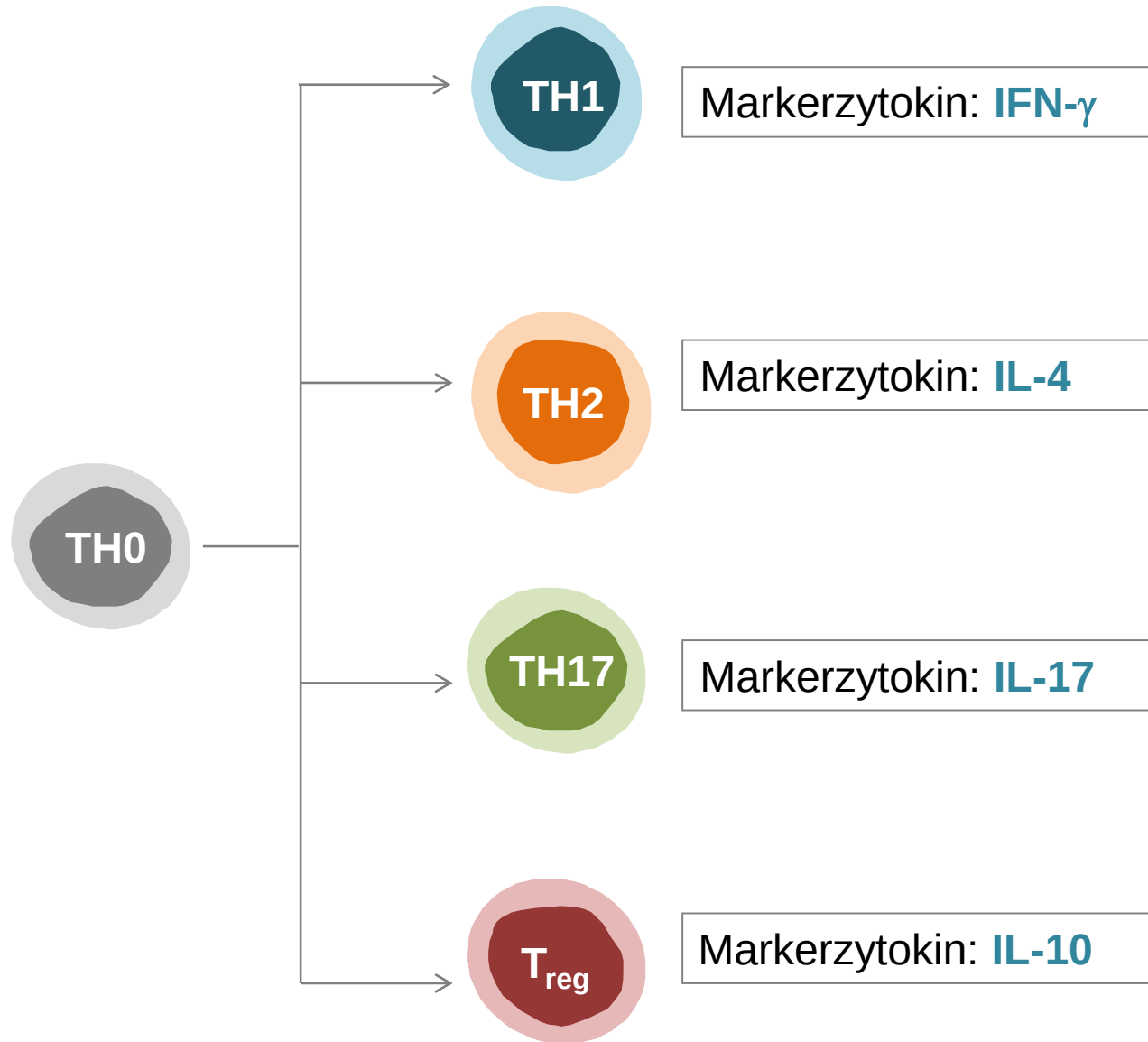
Nachweis der CD4 T-Helfer-Subpopulationen

Spezifischer Nachweis der T-Helfer-Subpopulationen ist anhand der Markerzytokine im *in vitro* Zytokinsekretions-Assay möglich.



- Inkubation für 24h bei 37°C
- Analyse der Markerzytokine im Überstand im Multiplex-Assay

Nachweis der CD4 T-Helfer-Subpopulationen



Nachweis der CD4 T-Helfer-Subpopulationen

Ärztlicher Befundbericht

T-Helferzellstatus - Zytokinprofil

Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden

Stimulation mit ConA/SEB.

IFN- γ (TH1)	952	pg/ml	374 - 1660
IL-4 (TH2)	69.5	pg/ml	28 - 141
TH1/TH2 Ratio	13.7		6.1 - 21
IL-2 (TH)	414	pg/ml	384 - 960
IL-17 (TH17)	522	pg/ml	49 - 446
IL-10 (T-reg)	2987	pg/ml	760 - 1900

Autoimmunerkrankung?

Parodontitis?

Nachweis der CD4 T-Helfer-Subpopulationen

Ärztlicher Befundbericht

T-Helferzellstatus - Zytokinprofil

Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden

Stimulation mit ConA/SEB.

IFN- γ (TH1)	5021	pg/ml	374 - 1660
IL-4 (TH2)	301	pg/ml	28 - 141
TH1/TH2 Ratio	16.7		6.1 - 21
IL-2 (TH)	756	pg/ml	384 - 960
IL-17 (TH17)	39.2	pg/ml	49 - 446
IL-10 (T-reg)	2652	pg/ml	760 - 1900

orale und mukokutane Candidiasis?

Zusammenfassung

- TH17-Zellen gehören neben TH1, TH2 und weiteren Subpopulationen zu den wichtigen funktionellen Zellpopulationen der CD4 T-Helferzellen
- TH17-Zellen sind v.a. für die Abwehr von Bakterien und Pilzen wichtig
- TH17-Zellen vermitteln einerseits protektive Immunität gegenüber kommensalen Erregern und andererseits Immunpathologie gegenüber pathogenen Erregern
- TH17-Zellen sind involviert in die Pathogenese vieler Autoimmunerkrankungen
- übersteigerte TH17-Antwort beteiligt an Pathogenese der Parodontitis und damit verbundener bakterieller Überbesiedlung und Dysbiose