

## Stärkung der regulatorischen T-Zellen durch Interleukin-2 Therapie

J. X. Humrich<sup>1</sup>, C. von Spee<sup>1</sup>, G. Riemekasten<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Rheumatologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Das Zytokin Interleukin-2 (IL-2) galt lange Zeit als Wachstumsfaktor für alle T-Zellen. Klinisch wurde IL-2 eingesetzt zur Verbesserung der Abwehr bei T-Zellmangel infolge einer HIV-Infektion oder zur Verstärkung der NK-Zellantwort im Kampf gegen Krebs. Die bedeutende Rolle von IL-2 in der Verhinderung von Autoimmunerkrankungen wurde erstmals dadurch gezeigt, dass Mäuse, die kein IL-2 produzieren, eine sehr schwere systemische Autoimmunerkrankung entwickeln, die einem systemischen Lupus erythematodes (SLE) ähnlich ist. Diese Mäuse besitzen kaum regulatorische T-Zellen, die eine natürliche Bremse gegen Autoimmunität darstellen. Die T<sub>reg</sub> dieser Mäuse weisen außerdem einen Phänotyp auf mit niedriger CD25-Expression. Auf der anderen Seite finden sich sehr viele Effektor-Memory-T-Zellen im Blut und im Gewebe dieser Mäuse. Erhöhte Effektor-Memory-T-Zellen sind auch charakteristisch für den SLE, allerdings ist hier die Frequenz der natürlichen regulatorischen T-Zellen im peripheren Blut eher erhöht im Vergleich zu Gesunden und korreliert zudem mit der Krankheitsaktivität. Unsere Arbeitsgruppe konnte zunächst im Mausmodell des SLE nachweisen, dass zwar kein absolutes Defizit an T<sub>reg</sub> im peripheren Blut besteht, jedoch gemessen an der hohen entzündlichen Aktivität ein erworbener und progredienter Mangel an T<sub>reg</sub> vorhanden ist. Die Mäuse sind zunächst gesund, entwickeln aber im Laufe des Lebens ein dem SLE sehr ähnliches Krankheitsbild, bei dem im Verhältnis zu den pathogenen Effektor-Memory-T-Zellen zu wenig T<sub>reg</sub> vorhanden sind. Der Phänotyp der T<sub>reg</sub> weist zudem auf einen IL-2-Mangel. Ausgehend von diesen Beobachtungen hat unsere Arbeitsgruppe zunächst im Tiermodell aufzeigen können, dass der Mangel an T<sub>reg</sub> und auch von IL-2 entscheidend zur Entwicklung der Erkrankung beiträgt. Entzieht man jungen, noch gesunden Lupusmäusen IL-2, dann entwickelt sich der SLE schneller. Auf der anderen Seite verbessern Injektionen von IL-2 die Lupusnephritis, an der die Mäuse normalerweise versterben, und das Überleben der Mäuse, wobei die Dosis entscheidend ist. Die Gabe von niedrig-dosiertem IL-2 kann hier die Zellzusammensetzung in der Niere beeinflussen. Niedrige Dosen IL-2 wirken selektiv auf die T<sub>reg</sub> und haben keinerlei Einfluss auf die Effektor-T-Zellen. Ermutigt durch die Ergebnisse der

niedrig-dosierten IL-2-Therapie beim murinen Lupus wurden zunächst in-vitro-Experimente durchgeführt an humanen Zellen von SLE-Patienten. Auch hier wies der Phänotyp der T-Zellen auf einen progredienten relativen Mangel an IL-2 und von T<sub>reg</sub> mit Korrelation zur Krankheitsaktivität. Je höher diese war, umso ausgeprägter waren die Zeichen des IL-2-Defizits und auch des relativen T<sub>reg</sub>-Mangel im Vergleich zu den Effektor-Memory-T-Zellen. Stimulierte man nun PBMC von SLE-Patienten in vitro mit IL-2, kam es zu einer Normalisierung der phänotypischen Auffälligkeiten. Auch hier wurden eine Dosis-Wirkungsbeziehung gefunden und schließlich Dosen ermittelt, bei der die selektive Anreicherung von T<sub>reg</sub> und die selektive Normalisierung des T-Zellphänotyps am besten gelingen. Damit waren die Voraussetzungen geschaffen, die Translation in die Klinik anzustreben. Unsere Arbeitsgruppe hat eine Phase I–II Pilotstudie initiiert, die den Effekt einer subkutanen Gabe von IL-2 bei Patienten mit einem aktiven SLE untersucht. Lebensbedrohliche Manifestationen wurden für diesen experimentellen Ansatz ausgeschlossen. Die ersten Ergebnisse dieser Studie sind sehr ermutigend, wobei wir die Patienten einerseits klinisch charakterisieren als auch eine Phänotypisierung der Immunantwort durchführen. Eine Verbesserung der Krankheitsaktivität des SLE könnte zu einem Paradigmenwechsel zur Therapie des SLE führen: Während bisherige Ansätze entweder selektiv (z.B. Rituximab) oder nicht selektiv (z.B. Cyclophosphamid) pathogene autoreaktive Zellen eliminieren, kann eine Behandlung mit IL-2 explizit regulatorische T-Zellen stimulieren und damit die natürliche Barriere gegen Autoimmunität erhöhen. Unsere bisherigen Therapieerfolge weisen darauf hin, dass dieser Wunsch realistisch ist, zumindest für einen Teil der Patienten.

**Interessenkonflikt:** Keiner

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1558075>

Drug Res 2015; 65, Suppl. 1: S23–S23

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·  
ISSN 2194-9379

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Gabriela Riemekasten**

Klinik für Rheumatologie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
gabriela.riemekasten@uksh.de

