

Projekttitlel

„Die Rolle und Regulation GM-CSF-produzierender Zellen für physiologische Prozesse und Erkrankungen des Menschen“

Projektleiterin:
Prof. Dr. med. Christina Zielinski
TranslaTUM
Ismaninger Str. 22
81675 München

Die Entdeckung einer neuen Immunzellpopulation mit Folgen für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen

T-Zellen spielen eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose oder Schuppenflechte. Sie können lange im menschlichen Organismus verbleiben und ihre krankmachende entzündliche Funktion lokal in bestimmten Geweben ausüben. In den letzten Jahren wurde erkannt, dass die T-Zellpopulation sehr heterogen ist. Man spricht von Subtypen, die sich in der Produktion von Botenstoffen, den Zytokinen, unterscheiden. Insbesondere die sogenannten Th17 Zellen wurden in den letzten Jahren als neuer T-Zellsubtyp identifiziert, der durch die Ausschüttung von dem Zytokin Interleukin-17 (IL-17) maßgeblich an der Entstehung von Autoimmunerkrankungen beteiligt ist. Diese Erkenntnis wurde schnell in der Klinik umgesetzt. Aus diesem Grund profitieren nun Tausende von Menschen von der hervorragenden Wirkung der IL-17 blockierenden Medikamente. Insbesondere die Schuppenflechte lässt sich hierdurch sehr erfolgreich und nebenwirkungsarm behandeln. Allerdings gestaltet sich die Therapie anderer Autoimmunerkrankungen, z.B. der Multiplen Sklerose, als schwieriger. Die Netzwerke der entzündlichen Zytokine könnten hierbei weniger IL-17 dominiert sein. Auch die Präsenz anderer, bisher unbekannter T-Zellpopulationen könnte eine Rolle spielen.

Wegweisende Arbeiten im Mausmodell haben vor wenigen Jahren gezeigt, dass der sog. Botenstoff GM-CSF, der bisher für die Ausreifung von Blutzellen im Knochenmark bekannt war, auch ausschlaggebend für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen ist. Man entdeckte dann, dass GM-CSF, genauso wie IL-17, ein Botenstoff der Th17 Zellen ist. In unserer eigenen Forschungsarbeit haben wir uns auf das menschliche Immunsystem konzentriert. Obwohl Arbeiten im Mausmodell unerlässlich sind, wichtige Erkenntnisse über den Ursprung und die Behandlung von Erkrankungen zu erlangen, gibt es dennoch wesentliche Unterschiede zwischen den Tiermodellen und dem Menschen. Wir konnten insbesondere zeigen, dass GM-CSF, im Gegensatz zur Maus, nicht von den Th17 Zellen, sondern von einem sehr spezialisierten neuen T-Zellsubtyp produziert wird, der zuvor nicht bekannt war. Diesen T-Zellsubtyp gaben wir den Namen Th-GMCSF. Zudem haben wir erforscht, wie dieser neue T-Zellsubtyp neu entstehen kann. Hierbei ist die Anwesenheit des Botenstoffes IL-2 relevant. Dies bedeutet, dass eine Blockade von IL-2 auch die Entstehung der GM-CSF-produzierenden Zellen reduzieren könnte. Insbesondere haben wir entdeckt, dass im Nervenwasser (Liquor) von Patienten mit Multipler Sklerose die Anzahl der GM-CSF-produzierenden Zellen im Vergleich zu Kontrollpatienten ohne entzündliche Erkrankungen stark erhöht ist. GM-CSF produzierende T Zellen sind somit mit der Erkrankung Multiple Sklerose assoziiert.

Zusammenfassend haben unsere Arbeiten eine neuartige T-Zellsubpopulation identifiziert, die den Botenstoff GM-CSF produziert und mit der Autoimmunerkrankung Multiple Sklerose assoziiert ist. Diese Arbeiten sind für die praktische Medizin wichtig, da sie neue therapeutische Angriffspunkte zur Behandlung dieser Erkrankung in Aussicht stellen. Vorarbeiten im Bereich anderer entzündlicher Erkrankungen, wie z.B. der rheumatoiden Arthritis, haben bereits Effekte durch GM-CSF-Blockade auf den Krankheitsverlauf dieser Erkrankung gezeigt. Offen bleibt, ob auch bei dieser Erkrankung sowie anderen rheumatischen Erkrankungen die spezialisierten neuartigen Th-GMCSF Zellen eine Rolle spielen. Dies ist Gegenstand unserer weiterführenden Forschungsarbeiten.

Originalliteratur:

[IL-17 and GM-CSF expression are antagonistically regulated by human T helper cells.](#)

Noster R, Riedel R, Mashreghi MF, Radbruch H, Harms L, Haftmann C, Chang HD, Radbruch A, **Zielinski CE**.

Sci Transl Med. 2014 Jun 18;6(241):241ra80. doi: 10.1126/scitranslmed.3008706.

[Autoimmunity beyond Th17: GM-CSF producing T cells.](#)

Zielinski CE.

Cell Cycle. 2014;13(16):2489-90. doi: 10.4161/15384101.2014.946377.