

Fataler Mangel an regulatorischen T-Zellen

Die atopische Reaktionsbereitschaft ist gekennzeichnet durch eine unphysiologische Dominanz von TH₂-Zellen. Bei Nicht-Atopikern werden diese allergenspezifischen Effektorzellen durch regulatorische T-Zellen (Tr₁) in Schach gehalten. Diese Wechselwirkungen untersuchte ein Schweizer Forscherteam jetzt genauer.

Schon länger ist bekannt, dass auch nicht atopische Personen periphere allergenspezifische T-Zellen aufweisen, die dieselben T-Zell-Epitope erkennen wie die allergenspezifischen T-Zellen von allergischen Patienten. In einer Studie wurden diese Zellen direkt aus dem Blut von Nicht-Atopikern sowie von Birken- und Milben-sensibilisierten Allergikern entsprechend ihrem Zytokinprofil isoliert, nachdem sie mit verschiedenen hochreinen Antigenen, z. B. rBet v 1, rDer p 1, aktiviert worden waren. Auf diese Weise erhielt man Interferon- γ , IL-4- und IL-10-produzierende allergenspezifische CD4⁺-Helfer-Zellen, die molekularbiologi-

sche Charakteristika vom Typus TH₁-, TH₂- und Tr₁-Zelle zeigten.

Bei den Gesunden dominierten einheitlich die allergenspezifischen Tr₁-Zellen. Bei den Allergikern war dagegen die Rate von allergenspezifischen IL-4-produzierenden Zellen, also Zellen vom TH₂-Typus, erhöht. Die Tr₁-Zellen entfalteten in vitro zahlreiche immunsuppressive Wirkungen, so die Produktion der Zytokine IL-10 und TGF- β sowie die Expression der Oberflächenmoleküle CTLA-4 (zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4) und PD-1 (Programmed Death-1). Neutralisationsexperimente gegen die vier Moleküle ergaben, dass ihre Anwesenheit die Zahl der allergen-

spezifischen TH₂-Zellen bei Gesunden offensichtlich herabregulieren kann.

Damit könnten die von regulatorischen T-Zellen synthetisierten Moleküle IL-10, TGF- β , CTLA-4 und PD-1 eine wichtige Rolle in der Suppression von allergischen Immunreaktionen spielen. Warum diese regulatorischen T-Zellen beim Allergiker nur ungenügend gebildet werden, ist noch nicht klar. Auf jeden Fall wirkt sich das gestörte Gleichgewicht auf die Ausdifferenzierung der Antigen-präsentierenden Zellen aus, welche wiederum die Bildung von Tr₁-Zellen beeinflusst.

Fazit: Ob jemand allergisch reagiert oder nicht, hängt von dem fein ausbalancierten Gleichgewicht zwischen TH₂-Zellen und regulatorischen T-Zellen ab. *bk*

Akdis M et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004; 199: 1567–75

Aluminiumhydroxid dämpft TH₂-Antwort

Aluminiumhydroxid ist ein übliches Adjuvans in Präparaten zur spezifischen Immuntherapie (SIT). In Tierversuchen ergaben sich Hinweise auf eine TH₂-verstärkende Wirkung dieser anorganischen Substanz, was den Zielen der SIT zuwiderläuft. Doch zeigt sich in In-vitro-Versuchen mit humanen Zellen eine andere Immunantwort.

Bei ihren Untersuchungen isolierten britische Forscher die peripheren mononukleären Zellen des Blutes von 18 Graspollenallergikern und stimulierten sie mit einem *Phleum-pratense*-Extrakt in An- oder Abwesenheit von Aluminiumhydroxid.

Unter der Stimulation mit dem Allergenextrakt plus Aluminiumhydroxid fiel die Produktion von IL-5 und IL-13 signifikant geringer aus als bei einer Stimulation mit *Phleum pratense* alleine. Die Produktion von IFN- γ und IL-12 blieb dagegen konstant. Die Zugabe von neutralisierenden Antikörpern gegen IL-4 oder IL-12 hatte keinen Einfluss auf

die beobachteten Veränderungen bei den TH₂-Zytokinen. Der Zusatz von Aluminiumhydroxid steigerte außerdem die Expression von CD86 und HLA auf den Monozyten, während die Expression von CD80 signifikant abnahm.

Die Reduktion von IL-5 und IL-13 bei Allergenstimulation unter Aluminiumhydroxid-Zusatz spricht für eine Abnahme der TH₂-Zytokinantwort, wobei dieser immunmodulatorische Effekt offensichtlich nicht auf IL-12- oder IL-4-abhängigen Mechanismen beruht. Die Induktion von CD86-Oberflächenmolekülen könnte als Aktivierung von Antigen-präsentierenden Zellen inter-

pretiert werden, die geänderte Expression von CD80 steht möglicherweise im Zusammenhang mit einer Herabregulierung bestimmter Immunantworten. Die auch unter Aluminiumhydroxid-Zugabe konstant bleibende Produktion der TH₁-Zytokine IFN- γ und IL-12 deutet auf ein TH₁-neutrales Verhalten des Adjuvans hin.

Fazit: Im In-vitro-Versuch an isolierten Monozyten atopischer Patienten führt die zusätzliche Gabe von Aluminiumhydroxid bei Allergenstimulation zu einer Herabregulation der TH₂-Antwort, die TH₁-Antwort wird nicht beeinflusst. Damit scheint das Adjuvans nicht nur einen Depoteffekt für die Allergene zu besitzen, sondern auch direkt in den immunologischen Umstimmungsprozess einzugreifen. *bk*

Wilcock LK et al. Aluminium hydroxide down-regulates T helper 2 responses by allergen-stimulated human peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1373–8