

„Einfluss von Proteinkinase B (PKB/Akt) auf Differenzierungsprozesse von T-Helferzellen und den Verlauf der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE)“

Zusammenfassung

Proteinkinase B (PKB/Akt) wird durch TCR- und CD28-Ligation aktiviert und kontrolliert die Proliferation und Differenzierung von T-Zellen. Die Rolle von PKB bei der Entwicklung und Funktion immunsuppressiver regulatorischer T-Zellen (Tregs) und pro-inflammatorischer Th17-Zellen ist jedoch ungeklärt und wurde anhand myrPKB transgener Mäuse (PKBtg) untersucht. Die Entwicklung thymus-generierter CD4⁺CD25⁺ Tregs (nTregs) wurde durch erhöhte PKB-Signale nicht beeinflusst, jedoch wurde eine Zunahme von CD4⁺ T-Zellen und damit einhergehend von nTregs bewirkt. Erhöhte PKB-Aktivität in CD28^{-/-} Mäusen, die nur sehr wenige nTregs generieren, führte zwar zu einer Verdopplung, aber im Vergleich zu Wildtyp (wt)-Mäusen dennoch reduzierten nTreg-Zahl, sodass PKB-Signale fehlende CD28-Kostimulation diesbezüglich nicht ersetzen können. PKBtg nTregs verhielten sich wie wt nTregs bei TCR/CD28-Stimulation „anerg“, d.h. sie waren für die Proliferation auf exogenes IL-2 angewiesen. Sie zeigten jedoch deutlich stärkere Suppressoraktivität als wt nTregs. Konventionelle PKBtg T-Zellen wurden interessanterweise durch nTregs weniger stark supprimiert. Bei TCR/CD3-Stimulation in Anwesenheit von TGFβ₁, d.h. ohne CD28-Kostimulation, differenzierten PKBtg, aber nicht wt konventionelle T-Zellen effizient zu Foxp3⁺ iTregs. Diese wiesen gleiche Suppressoraktivität wie wt iTregs auf, die durch TCR/CD3+CD28-Stimulation plus TGFβ₁ induziert wurden. Dagegen minderten erhöhte PKB-Signale die TGFβ₁- und IL-6-vermittelte Differenzierung naiver T-Zellen zu Th17-Zellen und förderten stattdessen die Foxp3-Induktion. Dahingehend wiesen PKBtg Mäuse eine deutlich schwächere Symptomatik in der MOG₃₅₋₅₅-Peptid-induzierten experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), dem Mausmodell für Multiple Sklerose, auf. In CD28^{-/-} Mäusen, in denen keine EAE induziert werden kann, führte tg PKB allerdings zur Ausprägung starker EAE-Symptome. Somit nimmt PKB bei der TGFβ₁-vermittelten Differenzierung naiver CD4⁺ T-Zellen eine zentrale Rolle ein. Einerseits fördert PKB die Suppressoraktivität von nTregs und die iTreg-Bildung und dadurch die Immuntoleranz, andererseits führen erhöhte PKB-Signale in T-Zellen zu einer verminderten Suppression durch Tregs und kann zum Ausbruch von Autoimmunerkrankungen, wie der EAE in CD28^{-/-} Mäusen, führen. PKB hat damit eine bis dato unerkannte zentrale Funktion bei der Kontrolle entzündlicher Immunprozesse versus peripherer T-Zelltoleranz und somit bei der Aufrechterhaltung der Immunhomöostase.

„Einfluss von Proteinkinase B (PKB/Akt) auf Differenzierungsprozesse von T-Helferzellen und den Verlauf der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE)“

Summary

Protein kinase B (PKB/Akt) is activated after TCR and CD28 ligation and controls T cell proliferation and differentiation. The role of PKB in the development and function of immunosuppressive regulatory T cells (Tregs) and pro-inflammatory Th17 cells is not fully understood and was analyzed in a tg mouse model with expression of constitutively active myrPKB α (PKBtg) in the T cell lineage. Elevated PKB signals had no major effect on the development of thymus-generated CD4⁺CD25⁺ Tregs (nTregs). However, PKBtg mice showed an increased cell number of CD4⁺ T cells and a concomitant increase in nTreg cells. In CD28^{-/-} mice, which only develop few nTregs, tg PKB led to a 2-fold increase in nTreg cell number, but it was still significantly lower than in wt mice, indicating that enhanced PKB signalling cannot fully compensate for CD28 co-stimulation. PKBtg nTregs were anergic in response to TCR/CD3 stimulation, as described for wt nTregs, and thus required exogenous IL-2 for proliferation. Strikingly, PKBtg nTregs showed higher suppressor capacity than wt nTregs and conventional PKBtg CD4⁺ T cells were markedly less suppressable by nTregs. Moreover, PKBtg but not wt naïve T cells effectively differentiated into Foxp3⁺ T cells in response to TCR/CD3 stimulation in the presence of TGF β ₁, i.e. in the absence of CD28 co-stimulation. Those induced CD4⁺Foxp3⁺ iTregs showed the same suppressive capacity as wt iTregs induced by TCR/CD3+CD28 stimulation and TGF β ₁. Reciprocally, TGF β ₁ plus IL-6 driven differentiation of naïve T cells into Th17 cells was strongly impaired by elevated PKB signals. In line with the *in vitro* data, PKBtg mice showed an ameliorated MOG₃₅₋₅₅-peptide driven experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), the mouse model for multiple sclerosis. However, in CD28^{-/-} mice, which do not develop EAE, tg PKB initiated a severe EAE disease. Collectively, the data reveal an important role of PKB in TGF β ₁ driven differentiation processes of naïve CD4⁺ T cells. On one hand elevated PKB signals foster suppressor function of nTregs and iTreg formation, thereby enhancing immunologic tolerance, on the other hand they confer resistance to Treg mediated suppression and can cause initiation of autoimmune disorder as seen in CD28^{-/-} mice. Thus, PKB has a so far unrecognized important function in the regulation of inflammatory immune processes versus peripheral T cell tolerance and, thereby, in the maintenance of immune homeostasis.