

Interleukin-2 zur Induktion regulatorischer T-Zellen und Behandlung überschießender Immunreaktionen

In zwei kürzlich im N. Engl. J. Med. publizierten Fallserien wurden Sicherheit und Nutzen von niedrig dosiertem Interleukin-2 (IL-2) bei Patienten mit Graft-versus-Host-Erkrankung (GVHD) oder mit Hepatitis-C-Virus (HCV)-induzierter Kryoglobulin-assoziiierter Vaskulitis untersucht (1, 2). In beide Beobachtungsstudien wurden solche Patienten eingeschlossen, die auf die gängige Therapie nicht angesprochen hatten.

Regulatorische T-Zellen (Treg) exprimieren auf ihrer Oberfläche CD4 und CD25 und besitzen einen speziellen Transkriptionsfaktor (Transcription factor forkhead box P3 = FOXP3). Sie machen normalerweise 5-10% der zirkulierenden CD4+ T-Zellen aus, unterdrücken autoreaktive Lymphozyten und regulieren die Immunantwort (3). Insofern liegt es nahe, Treg bei Autoimmunerkrankungen einzusetzen. In präklinischen Modellen konnten durch Transfer solcher Zellen Autoimmunerkrankungen, wie z.B. GVHD, abgeschwächt werden (4). IL-2 spielt eine wichtige Rolle bei Differenzierung, Expansion, Aktivität und Überleben von Treg (5). Unklar aber ist, ob in vivo durch niedrig dosiertes IL-2 tatsächlich Treg so beeinflusst werden können, dass klinisch ein Nutzen resultiert. Dies wurde jetzt in zwei kleineren Beobachtungsstudien untersucht.

In der ersten Studie (1) wurden 29 Patienten mit chronisch progressiver GVHD, die nicht auf Kortikosteroide angesprochen hatten, mit täglich $0,3 \times 10^6$, 1×10^6 oder 3×10^6 IU/m² Körperoberfläche IL-2 s.c. acht Wochen lang behandelt. Endpunkte der Studie waren klinische Sicherheit und Besserung der GVHD. Die maximale tolerierte IL-2-Dosis war 1×10^6 IU/m². Von den 23 Patienten, die evaluiert werden konnten, zeigten 12 eine klinische Besserung an den betroffenen Organen (Gastrointestinaltrakt und Haut). Die Treg waren bei allen Patienten unter der Behandlung angestiegen, im Median nach vier Wochen um das Achtfache des Ausgangswerts, ohne dass die anderen CD4-Zellen numerisch beeinflusst wurden. Nach Absetzen von IL-2 normalisierten sich die Werte wieder. Nicht alle Patienten mit Anstieg der Treg zeigten klinisch eine Besserung. Bei Patienten, die IL-2 für einen längere Zeit erhielten, hielt die klinische Besserung an, und die Kortikosteroid-Dosis konnte reduziert werden, im Median um 60%. Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden nicht beschrieben.

In der zweiten Studie (2) wurden zehn Patienten mit HCV-induzierter Vaskulitis untersucht, die nicht auf eine anti-HCV-Therapie oder auf Rituximab angesprochen hatten. Hier war die Injektion von IL-2 wie folgt: $1,5 \times 10^6$ IU/d fünf Tage lang, gefolgt von drei Fünf-Tage-Zyklen mit je 3×10^6 IU/d in Woche 3, 6 und 9. Auch in dieser Studie traten keine UAW höher als Grad I auf. Die Therapie induzierte keine Effektor-T-Zellen, verschlechterte nicht die Vaskulitis und verstärkte nicht die HCV-Replikation. Bei neun der zehn Patienten fielen die Kryoglobuline ab, und bei acht wurde eine klinische Verbesserung,

bei keinem eine Verschlechterung der Vaskulitis gesehen. Ähnlich wie in der ersten Studie stiegen die Treg unter der IL-2-Therapie an.

Fazit: Zwei kleine klinische Beobachtungsstudien zeigen, dass Interleukin-2 in niedriger Dosis regulatorische T-Zellen induzieren kann, offensichtlich gut vertragen wird und bei ausgewählten Patienten mit Graft-versus-Host-Erkrankung bzw. HCV-induzierter Vaskulitis mit Kryoglobulinämie klinisch positive Effekte bewirkt. Systematische und große Studien müssen folgen, um den therapeutischen Wert von Interleukin-2 bei Immunerkrankungen beurteilen zu können.

Literatur

1. Koreth, J., et al.: N.Engl. J. Med. 2011, **365**, 2055. [Link zur Quelle](#)
2. Saadoun, D., et al.: N.Engl. J. Med. 2011, **343**, 2067. [Link zur Quelle](#)
3. Wing, K., und Sakaguchi, S.: Nat.Immunol. 2010, **11**, 7. [Link zur Quelle](#)
4. Taylor, P.A., et al.:Blood 2002, **99**, 3493. [Link zur Quelle](#)
5. Malek, T.R., und Bayer, A.L.:Nat. Rev. Immunol. 2004, **4**, 665. [Link zur Quelle](#)