

Immunologie der Leishmaniasis: Stand und Perspektiven*

The Immunology of Leishmaniasis: Current Concepts and Perspectives

Autor

Esther von Stebut

Institut

Universitäts-Hautklinik Mainz

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-967003
Akt Dermatol 2007; 33:
417–421 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

**Priv.-Doz. Dr. med.
Esther von Stebut**
Univ.-Hautklinik
Johannes-Gutenberg-
Universität
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz
vonstebu@mail.uni-mainz.de

Zusammenfassung

Die Natur der entstehenden T-Zell-Immunität (z. B. Th1 versus Th2) bestimmt, wie letztlich der Krankheitsverlauf nach Infektion mit dem humanpathogenen Parasiten *Leishmania major* sein wird. Vergleichbares gilt auch für verschiedene entzündliche, Th1- oder Th2-dominierte Erkrankungen (z. B. Psoriasis vulgaris, atopische Dermatitis, allergisches Asthma bronchiale). Daher sind die Elemente, die die Entstehung von Th1/Th2-Immunität regulieren, von großer Bedeutung. In einem systematischen Vergleich zeigte sich, dass dendritische Zellen (DC) aus Mäusen mit Tendenz zur Entstehung von

Th2-Immunantworten im Vergleich zu Tieren mit Th1-Immunität ein anderes Profil an verschiedenen Zytokinen ausschütten. Jeder einzelne dieser Faktoren trägt zur nicht ausreichenden Entstehung von Th1-Immunität in diesen Tieren bei. Eine therapeutische Modulation dieser Phase der Immunantwort bewirkt eine Veränderung im gesamten Krankheitsverlauf. Je besser wir verstehen, was im individuell pathologisch veränderten Immunsystem eines Patienten für die Entstehung der Erkrankung eine Rolle spielt, desto besser lassen sich möglicherweise zukünftig verschiedene Faktoren als Ziel moderner, immunologischer Therapieformen identifizieren.

Einleitung

Die Leishmaniasis ist eine parasitäre Erkrankung, die durch den Stich einer Sandmücke in die Haut übertragen wird. Derzeit sind weltweit ca. 12 Millionen Menschen infiziert und die Inzidenz ist steigend. Die Erkrankung kommt endemisch vor in Asien, im Mittelmeerraum und in Südamerika. Auch in Regionen der Welt, in denen Leishmanien eigentlich nicht endemisch sind (z. B. Südeuropa), kam es in den letzten Jahren/Jahrzehnten aufgrund von Ko-Infektionen mit HIV zu einer erheblichen Zunahme der Erkrankung.

Die Erkrankung verläuft unterschiedlich je nach Erreger-Subspezies und der Immunitätslage des Menschen (☉ **Abb. 1**) [1]:

Kutane Leishmaniasis: Nach Infektion kommt es zur Ausbildung einer granulomatösen Läsion (der „Orientbeule“ oder „Aleppo-Beule“). Diese Papel kann im Verlauf ulzerieren, sich superinfizieren und etwas schmerzen. Nach im Mittel 18

Monaten kommt es zu einer spontanen Abheilung der Läsion. Anschließend findet sich in der Regel eine flach atrophische Narbe. Die meisten Leishmaniasis-Fälle beschränken sich auf die kutane Leishmaniasis (ca. 90%). Gelegentlich kann es auch zu schweren Verläufen bei der kutanen Leishmaniasis in Form der rezidivierenden, der disseminierten oder diffusen Leishmaniasis kommen. Hier wird bei den Patienten entweder eine Reaktivierung von bereits abgeheilten Herden beobachtet bzw. eine Verteilung auf primär nicht infizierte Hautareale ohne Abheilungstendenz.

Die **mukokutane Leishmaniasis** wird vornehmlich durch *Leishmania*-Subspezies hervorgerufen, die bevorzugt in Südamerika vorkommen. Diese schwere Verlaufsform zeigt eine Disseminierung der Leishmanien aus ursprünglich rein kutanen Herden in die Schleimhäute, was letztlich unbehandelt zur Destruktion des Gewebes (z. B. des Nasenseptums) führen kann.

Die **viszerale Leishmaniasis** (Kala Azar) wird vornehmlich durch *L. donovani* hervorgerufen. Hier kommt es unbehandelt zu einem schweren Krankheitsbild mit Hepato-Splenomegalie und letztlich häufig zum Tod der Patienten.

* Vortrag beim wissenschaftlichen Jahres-Symposium der Berliner Stiftung für Dermatologie, 12. Mai 2007, Berlin.

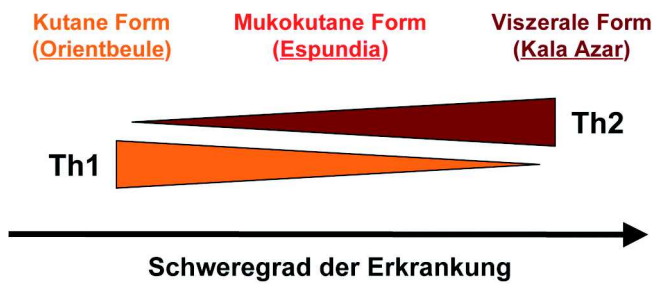


Abb. 1 In der Leishmaniasis ist die Verlaufsform der Erkrankung streng assoziiert mit der Natur der T-Helfer-(Th)-Immunität. Während die kutane Leishmaniasis („Orientbeule“) mit Heilung und resultierender lebenslanger Immunität verbunden ist, finden sich bei der mukokutanen Form chronische, nicht abheilende Verläufe. Die viszerale Form der Erkrankung ist unbehandelt meist tödlich. Heilung ist assoziiert mit Th1-Immunität, während Patienten mit fortschreitender Infektion Th2-Immunität aufweisen.

Der Verlauf der Erkrankung ist zum einen bestimmt durch die Art des Erregers (z. B. *L. major* als Auslöser der selbstlimitierten kutanen Leishmaniasis versus *L. mexicana*, die die mukokutane Leishmaniasis hervorrufen) [von Stebut 2007]. Zum anderen kommen aber bei Infektionen mit *Leishmania*-Subspezies, die primär die kutane Infektion hervorrufen, auch schwerere Krankheitsverläufe vor. Auch bei diesen Erregern sind viszerale Infektionen mit letalem Verlauf beobachtet worden. Dies wird wesentlich durch den Immunstatus des infizierten Menschen beeinflusst.

Grundlagen der Immunabwehr von Leishmanien

Die leichtere, selbstlimitierte Verlaufsform der Leishmaniasis ist mit T-Helfer-(Th)1-Immunität assoziiert, während die schweren Verläufe eher mit Th2-Immunität verbunden sind (Abb. 1). Ein vergleichbares Phänomen wird bei der Lepra, der bakteriellen Infektion mit dem intrazellulär lokalisierten *Mycobacterium leprae*, beobachtet. Während Patienten mit tuberkuloïder Lepra mit günstigem Krankheitsverlauf vermehrt Th1-Zellen aufweisen, finden sich bei Patienten mit lepromatöser Lepra und mutilierender Infektion vermehrt Th2-Zellen [2]. Übergangsformen zwischen der tuberkuloïden und der lepromatösen Lepra in Form von Borderline Lepra mit gemischten Th1/Th2-Immunitäten sind beschrieben.

Wie aber bewirken Th1-Zellen die Heilung von dem intrazellulären Erreger im Falle der Leishmaniasis oder der Lepra? Der Erreger ist in beiden Fällen vornehmlich in intrazellulärer Lokalisation innerhalb von Gewebsmakrophagen aufzufinden. Die Abtötung der Leishmanien und damit das Ausheilen der Läsionen wird von in die Haut einwandernden T-Zellen (CD4⁺ und CD8⁺) bewirkt [3]. Diese sind in der Lage, nach Stimulation mit Leishmanien-Antigenen Interferon- γ (IFN- γ) zu produzieren, wodurch die infizierten Gewebsmakrophagen aktiviert werden (Abb. 2). Die Makrophagen produzieren dann oxidative Radikale (vornehmlich Stickstoffradikale), die die intrazellulären Parasiten abtöten. IFN- γ -Produktion ist ein typisches Charakteristikum der sog. T-Helfer-(Th)1-Zellen. Kommt es jedoch zur Entwicklung von humoraler Th2-Immunität mit Produktion von Interleukin (IL)-4, IL-5, IL-10 und IL-13 oder zur Entwicklung von Anergie (vermittelt z. B. durch regulatorische T-Zellen [4]), bleibt die Erregerelimination aufgrund des Fehlens von IFN- γ aus. Inter-

ressanterweise konnten in Läsionen von Patienten mit kutaner Leishmaniose ebenso wie bei Mäusen funktionell aktive, regulatorische T-Zellen (CD4⁺, CD25⁺, Foxp3⁺, CTLA⁺) nachgewiesen werden [5]. Diese sind durch die Produktion von IL-10 in die Lage, das IFN- γ in seiner Wirkung auf Makrophagen zu inaktivieren und sie tragen daher dazu bei, dass der Erreger nicht vollständig abgetötet wird.

Die immunologischen Grundlagen der *Leishmania*-Abwehr wurden in den letzten Jahrzehnten intensiv beforscht. Die meisten Erkenntnisse stammen aus gut etablierten Mausmodellen, wurden aber auch mithilfe von experimentellen Infektionen des Menschen gewonnen. Es hat sich gezeigt, dass die immunologischen Mechanismen, die im murinen Modell zur Abheilung der Infektion führen, auch für den Menschen gültig sind. Das gilt insbesondere für die T-Zell-Populationen, die im Gewebe gefunden werden, nicht für die im peripheren Blut zirkulierenden Zellen. Das bedeutet, dass im Blut von Patienten teils gemischte Th1/Th2-Immunitäten gefunden wurden, die nicht mit dem Krankheitsverlauf korrelierten [6]. Wurden jedoch die Zytokinprofile von T-Zellen in der Haut untersucht, zeigte sich eine klare Assoziation zwischen erhöhten Werten für IFN- γ und Heilung [7]. Die Behandlung einer persistierenden *Leishmania*-Infektion bei einem Kind mit rekombinantem IFN- γ induzierte eine vollständige Abheilung [8].

Aufgrund der spezifischen T-Zell-Antwort besteht in immunkompetenten Menschen nach Ausheilung der Infektion lebenslange Immunität gegenüber Re-Infektion mit derselben Leishmanienart. Diese Erkenntnis bedeutet, dass potenziell ein dauerhafter immunologischer Schutz durch Impfung zu erzielen wäre. Bisher existiert aber kein Impfstoff gegen die *Leishmania* Infektion.

Dendritische Zellen und anti-*Leishmania*-Immunität

Adaptive, T-Zell-vermittelte Immunität wird reguliert durch antigenpräsentierende Zellen des Körpers, die die Prägung der T-Zellen übernehmen und auch mittels gleichzeitiger Zytokinproduktion deren Ausrichtung (Th1, Th2, etc.) bestimmen. Die beiden wichtigsten antigenpräsentierenden Zellen im Körper, die Makrophagen und dendritischen Zellen (DC), spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Leishmaniasis. Makrophagen sind die wichtigsten Wirtszellen für Leishmanien. Innerhalb dieser befindet sich die größte Zahl an intrazellulären Erregern. Daher spielt auch die Abtötung von Leishmanien durch Makrophagen über Stick- und Sauerstoffradikale im Verlauf der Krankheit für die Abheilung der Infektion eine wichtige Rolle. Die Hochregulation von Stickstoffradikalen in Makrophagen wird durch IFN- γ bewirkt. So werden Makrophagen nach Einwanderung von *Leishmania*-spezifischen T-Zellen in die Haut in die Lage versetzt, die Erkrankung zu limitieren. Nur wenn diese Zellen vornehmlich die „falschen“ Zytokine, z. B. IL-4 oder IL-10 wie bei Th2-Zellen, produzieren, können die Parasiten sich weiterhin ungehemmt vermehren (Abb. 2).

Obwohl Makrophagen die wichtigsten Phagozyten für Leishmanien sind und auch am potentesten zu deren Elimination und zur Beendigung der Infektion beitragen, spielen sie in der Leishmaniasis keine bedeutende Rolle als antigenpräsentierenden Zellen. Interessanterweise führt die Phagozytose von Leishmanien über den Komplementrezeptor (CR) 3 in Makrophagen dazu, dass die Zelle quasi inaktiviert wird. Der Parasit verhindert unmittelbar nach Eindringen in die Wirtszellen, dass

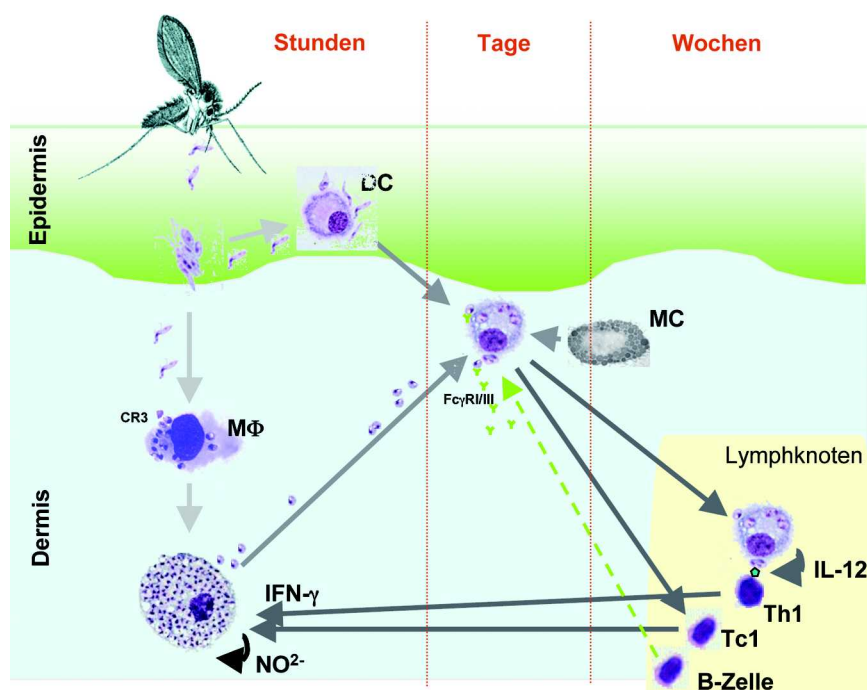


Abb. 2 Die Infektion von dendritischen Zellen löst schützende Immunität gegen *L. major* aus. Durch Infektion durch den Stich der Sandmücke werden einzelne flagellierte promastigote *L. major* in die Haut übertragen. Diese Leishmania Lebensform wird vornehmlich von Makrophagen (M Φ) über den Komplementrezeptor CR3 aufgenommen. Innerhalb der M Φ transformieren die Leishmanien in die obligat intrazelluläre Form, die Amastigoten, und replizieren, bis die M Φ lysiert werden. Die ins Gewebe freigesetzten Amastigoten infizieren nun andere Zellen, z. B. dendritische Zellen (DC), die den Parasiten mittels Fc-Rezeptoren aufnehmen. Im Gewebe vorkommende Amastigoten werden durch Leishmania-spezifische Antikörper aus B-Zellen opsoniert. Dieser Prozess findet erst Tage nach Infektion statt. Nach Infektion der DC wandern diese zum drainierenden Lymphknoten und prägen dort CD4 $^+$ -Th1- und CD8 $^+$ -Tc1-Zellen durch ihre IL-12-Freisetzung. Nach Wochen kommt es dann durch IFN γ -Synthese von Th1/Tc1-Zellen, die in das infizierte Gewebe gelockt wurden, zu einer Aktivierung von mikrobiziden Stickstoffradikalen (z. B. NO) in M Φ und einem Abtöten der Leishmanien.

die infizierten Makrophagen das Immunsystem „alarmieren“ und ein schnelles Abtöten des Erregers erzielt wird. Dies ermöglicht ihm, sich erst einmal zu etablieren und zu vermehren und damit sein Fortbestehen zu gewährleisten. Aus diesem Grunde wird nur wenig Leishmanienantigen auf der Oberfläche von Makrophagen an T-Zellen präsentiert [9] und die infizierten Makrophagen sind selektiv in ihrer IL-12-Synthese inhibiert [10].

Die Entwicklung von Th1-Zellen wird im Rahmen der entstehenden anti-*Leishmania*-Immunität durch die Produktion von IL-12 durch infizierte DC bewirkt. Im Verlauf der Infektion kommt es zu einer Freisetzung von intrazellulären *Leishmania*, den amastigoten Lebensformen, in das Gewebe aus lysierten Makrophagen. Nur diese, und nicht die initial von der Sandmücke in die Haut eingebrachten promastigoten, flagellierten Lebensformen (● **Abb. 2**) können von DC phagozytiert werden. Diese Aufnahme erfolgt daher verzögert, also erst Tage nach der Infektion, und wird über den Fc-Rezeptor vermittelt. Zu diesem Zeitpunkt ist also das Vorhandensein von antigenspezifischen Antikörpern, die von B-Zellen produziert werden, notwendig, was einen weiteren Grund für die Verzögerung der Infektion von DC mit *Leishmania* darstellt [11].

DC werden im Gegensatz zu Makrophagen durch die Infektion mit *Leishmania* aktiviert, sie wandern anschließend in den drainierenden Lymphknoten, wo sie dann die T-Zell-Immunität auslösen. Sie aktivieren und prägen naive T-Zellen, sowohl die CD4 $^+$ -T-Zellen über eine MHC-Klasse-II-Antigenpräsentation als auch CD8 $^+$ -T-Zellen über MHC-I-vermittelte Präsentation [12].

Zytokine aus dendritischen Zellen regulieren den Krankheitsverlauf

Wenn die Natur der entstehenden T-Zell-Immunität (z. B. Th1 versus Th2) bestimmt, wie letztlich der Krankheitsverlauf nach Infektion sein wird, dann sind die Elemente, die die Entstehung von Th1/Th2-Immunität bewirken, von großer Bedeutung. Und eine Modulation dieser Phase der Immunantwort würde eine Veränderung im gesamten Krankheitsverlauf erlauben.

Wie oben dargestellt, wird die Antigenpräsentation von Leishmanien-Antigenen von infizierten DC im Lymphknoten übernommen. Die während der Prägung der T-Zellen von DC freigesetzten Zytokine tragen wesentlich dazu bei, zu regulieren, welche Art von T-Zell-Immunität entstehen wird. Ebenso wie beim Menschen finden sich bei Mäusen nach Infektion mit *L. major* unterschiedliche Krankheitsverläufe. Während die meisten Mausstämme, einschließlich der sog. C57BL/6-Inzuchtmäuse, nach Infektion eine Th1-Immunität entwickeln und im Verlauf der Infektion nach Ausbildung eines Granuloms wieder ausheilen, kommt es im BALB/c-Inzuchtmusstamm zur Entwicklung von Th2-Immunität. Diese Tiere sind daher wegen des Fehlens von IFN- γ aus Th1/Tc1-Zellen nicht in der Lage, den Erreger abzutöten. Sie zeigen somit einen progressiven Verlauf der Erkrankung mit Viszeralisierung des Erregers und versterben letztlich an der Infektion (● **Abb. 3**). In diesem Krankheitsmodell haben wir und andere in den letzten Jahren untersucht, welche Mechanismen dazu beitragen, ob es zu einer Th1- oder Th2-Immunität kommt und ob sich dieser Prozess in die jeweils andere Richtung durch Behandlung verändern lässt. Vergleicht man die Freisetzung von IL-12, dem wichtigsten Th1-induzierenden Zytokin des Körpers, aus den DC von C57BL/6- oder BALB/c-Mäusen, finden sich hier keine Unterschiede. Dies bedeutet, dass BALB/c-Tiere trotz gleichwertiger IL-12-Produktion keine Th1-Immunität ausbilden [1,13,14], und das, obwohl man aus Experimenten mit IL-12-defizienten Mäusen weiß, dass ohne bioaktives IL-12 keine Th1-Immunität entstehen kann [3]. Die Schlussfolgerung war, dass neben IL-12 weitere Zytokine notwendig sind, die Th1-Entwicklung auslösen. Wichtig ist nun, diese weiteren Zytokine im Detail zu kennen, um deren Bedeutung für diese und andere Th1/Th2-regulierte Erkrankungen abschätzen zu können.

In einem systematischen Vergleich zeigte sich, dass die DC aus BALB/c-Mäusen im Vergleich zu den resistenten Tieren ein anderes Profil an verschiedenen Zytokinen ausschütten. Jeder einzelne dieser Faktoren trägt zur nicht ausreichenden Entstehung von Th1-Immunität in diesen Tieren bei. Welche Faktoren das sind, soll im Folgenden kurz dargestellt werden.

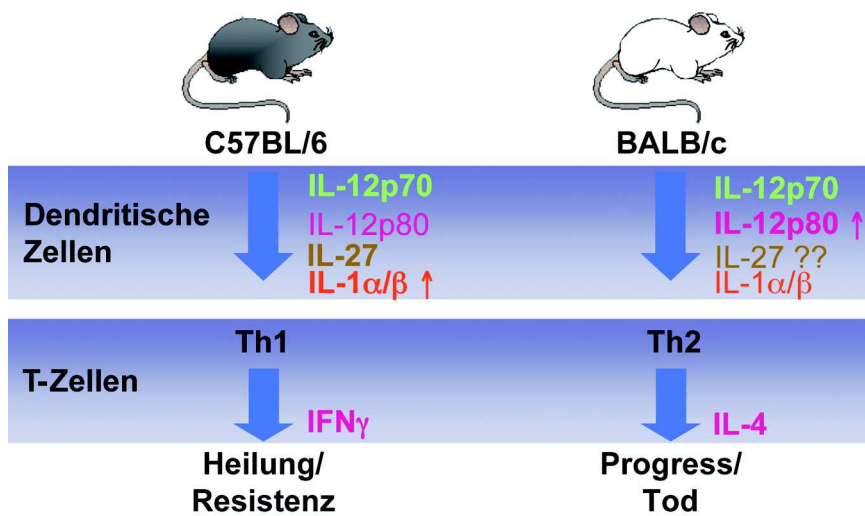


Abb. 3 Zytokine aus infizierten DC regulieren den Krankheitsverlauf in der murinen kutanen Leishmaniasis. Die meisten Mausstämme (z. B. C57BL/6) und der Mensch entwickeln nach Ausheilung der Infektion mit *L. major* lebenslange, Th1-assoziierte Immunität, während BALB/c-Mäuse wegen ihrer Th2-Immunantwort eine progressive Infektion aufweisen, an der sie letztlich versterben. Neben Unterschieden auf der Ebene von T-Zellen steuern Zytokine aus infizierten DC die resultierenden Th-Phänotypen. Durch das relative Überwiegen von IL-1 α/β gegenüber dem am IL-12-Rezeptor inhibitorisch wirksamen IL-12-Homodimer IL-12p80 induzieren DC aus resistenten Mäusen vornehmlich Th1-Immunität. BALB/c-DC produzierten weniger Th1-induzierendes IL-1 α/β und mehr IL-12p80. Interessanterweise finden sich keine Unterschiede bezüglich einer Produktion von bioaktivem IL-12p70.

IL-12p80

IL-12 ist ein heterodimeres Zytokin, das aus den Untereinheiten p40 und p35 besteht. Während p40 von den Zellen im großen Überschuss freigesetzt wird, befindet sich p35 extrazellulär nur innerhalb des bioaktiven Heterodimers IL-12p70 [15]. Das freigesetzte IL-12p40 kann zum einen als biologisch inaktives Monomer p40 vorliegen, wird aber in einem Bruchteil auch als Homodimer zusammengelagert als p80 bzw. (p40)₂ vorgefunden. Dieses IL-12p80 ist im Gegensatz zum monomeren p40 in der Lage, an den IL-12 Rezeptor auf T-Zellen zu binden und diesen zu blockieren [15].

Interessanterweise produzieren *Leishmania*-infizierte DC aus BALB/c-Mäusen geringfügig mehr IL-12p40 als diejenigen aus C57BL/6-Tieren. Es zeigte sich im Verlauf, dass dieses p40 auch in großer Zahl als inhibierendes IL-12p80 vorliegt [16]. Dass IL-12p80 aus BALB/c-DC auch biologisch aktiv ist, zeigte sich durch die Behandlung von C57BL/6-Mäusen mit IL-12p80, die daraufhin einen deutlich schlechteren Krankheitsverlauf aufwiesen. Eine Untersuchung von Mäusen, die IL-12p40 unter einem Leber-spezifischen Promoter transgen überexprimieren und daher vermehrt IL-12p80 in der Zirkulation aufweisen, zeigte, dass diese Tiere verstärkt *Leishmania*-suszeptibel sind, erhöhte Zahlen an Parasiten im Gewebe aufweisen und ein in Richtung Th2 verschobenes Zytokinprofil zeigen [16].

IL-27

Neben IL-12 ist auch das erst vor einigen Jahren identifizierte IL-27 für die Entstehung von Th1-Immunität bedeutsam. Mehrere Arbeiten haben zeigen können, dass das heterodimere Zytokin IL-27 für die Hochregulation des IL-12-Rezeptors auf naiven T-Zellen verantwortlich ist. Somit macht IL-27 die naiven T-Zellen für IL-12 empfindlich und ist daher in der Frühphase der T-Zellprägung für eine effiziente Th1-Induktion wichtig [17].

IL-27 besteht aus den Untereinheiten p28 und Epstein barr-induced gene 3 (EBI3). Beide Untereinheiten werden in DC nach Infektion mit *L. major* heraufreguliert und das Zytokin wird anschließend sezerniert [18]. Unterschiede in der Freisetzung von IL-27 zwischen DC aus C57BL/6- und BALB/c-Mäusen waren nicht offensichtlich (unpublizierte Daten). Wenn jedoch EBI3-gendefiziente Tiere einer Infektion mit *L. major* unterzogen wurden, zeigte sich, dass IL-27 für zweierlei Mechanismen wichtig ist: Erstens führt IL-27 nach Infektion mit Leishmanien zu einer effizienten Th1-Prägung und damit zur vollständigen Eli-

mination des Parasiten. Zum anderen reguliert IL-27 offensichtlich die entstehende Th1-Immunantwort, gemessen an einer IFN- γ Freisetzung nach Ablauf der Infektion, wieder herunter. In den EBI3-defizienten Tieren mit einem Fehlen von IL-27 klingt die *Leishmania*-induzierte IFN- γ -vermittelte Entzündung nach der Infektion nicht wieder vollständig ab [18].

IL-1 α/β

BALB/c-DC produzierten nach Stimulation signifikant weniger IL-1 α (und IL-1 β) als DC aus C57BL/6-Mäusen [19,20]. Zusätzlich war auch die Produktion von IL-1 α im Lymphknoten von *L. major*-infizierten BALB/c-Mäusen ca. 3-fach geringer als im Lymphknoten von C57BL/6-Mäusen. Die Substitution von IL-1 α während des T-Zellprimings unmittelbar nach der Infektion (Tag 1–3 post infectionem) führte zu deutlich geringerer Läsionsgröße und verhinderte den normalerweise beobachteten Progress der Erkrankung in BALB/c-Tieren [19]. Die IL-1-Behandlung erhöhte die entstehenden Th1 und senkte die Th2-assoziierten Zytokine. Interessanterweise war IL-1 in der Abwesenheit von IL-12 unwirksam.

Filippi et al. haben parallel gezeigt, dass CD11b⁺-DC in *Leishmania*-resistenten und -empfindlichen Mäusen für das T-Zellpriming verantwortlich sind. Ebenso wie in unserem Modell zeigte sich interessanterweise, dass diese DC aus den verschiedenen Mausstämmen sich in ihrer Fähigkeit, Th1- oder Th2-Effektorzellen zu induzieren, deutlich unterschieden. Dieser Unterschied war auf die Freisetzung von IL-1 β aus den aktivierten DC zurückzuführen [20].

In weiterführenden Arbeiten haben wir untersucht, über welchen Rezeptor die IL-1-Wirkung auf T-Zellen vermittelt wird. IL-1 α -Substitution war unwirksam in Tieren, die den hochaffinen Typ I-Rezeptor (IL-1RI) nicht aufweisen [21]. Sowohl naive Th0-Zellen als auch Th2-Zellen exprimieren den IL-1RI. Zusammen mit IL-12 bewirkt IL-1 α bei naiven T-Zellen die Induktion von Th1-Immunität, was letztlich gegenregulatorisch in einer Herunterregulation des IL-1RI-Rezeptors auf Th1 endet. Trifft jedoch IL-1 α auf bereits etablierte Th2-Immunität, führt dies zu einer Expansion der bereits differenzierten Th2-Zellen und einer Verstärkung der Th2-Immunantwort. Übertragen auf die Leishmaniasis bedeutete dies, dass 1.) die Substitution von IL-1 α während des T-Zellprimings zu einem effizienten Schutz des Wirts vor den Folgen der Infektion führte, während 2.) die Gabe von IL-1 α zu einem späteren Zeitpunkt, zu dem bereits Th2-Zel-

len vorherrschen, in BALB/c-Mäusen eine Verschlechterung des Infektionsverlaufs auslöste [21].

Schlussfolgerungen und Ausblick

Wie oben dargestellt, existieren genetische Unterschiede in der Zytokinfreisetzung aus aktivierten DC, und diese differenziell exprimierten Faktoren beeinflussen wesentlich die resultierenden Immunantworten. Durch die Übertragung der gefundenen Ergebnisse aus der Leishmaniasis auf andere Krankheitsmodelle kann die Relevanz der Befunde überprüft werden. Erste Ergebnisse zur Rolle von IL-1 α im pulmonalen Hypersensitivitätsmodell der Maus, einem Korrelat zum allergischen Asthma beim Menschen, liegen bereits vor. Das allergische Asthma wird nach Sensibilisierung durch Ovalbumin-spezifische Th2-Zellen und deren Produktion von IL-4, IL-5 und IL-13 ausgelöst. Wurden die Tiere parallel während der Sensibilisierung mit IL-1 α behandelt, kam es zu einer deutlichen Abschwächung des resultierenden Asthmas. Weiterführende Untersuchungen in anderen, immunologischen Modellen werden in der Zukunft zeigen, ob die gefundenen, differenziell exprimierten Zytokine aus DC bedeutsam sind.

Zusammengefasst wird aus den dargestellten Ergebnissen deutlich, dass je besser wir verstehen, was in den verschiedenen Krankheitsbildern und den individuell veränderten Immunsystemen der Patienten für deren Erkrankung eine Rolle spielt, desto besser lassen sich möglicherweise zukünftig verschiedene Strukturen als Ziele moderner, immunologischer Therapieformen identifizieren.

Danksagungen

Die vorliegenden Arbeiten werden unterstützt durch den SFB 548 und 490 (Deutsche Forschungsgemeinschaft). Die Autorin bedankt sich bei allen Mitarbeitern ihrer Arbeitsgruppe für die langjährige und ausdauernde Unterstützung.

Abstract

The Immunology of Leishmaniasis: Current Concepts and Perspectives

The nature of resulting T cell immunity (e.g. Th1 versus Th2) is responsible for disease outcome after infection with the human pathogenic parasite *Leishmania major*. Similar holds true for various inflammatory, Th1- or Th2-dominated diseases (e.g. Psoriasis vulgaris, atopic dermatitis, allergic asthma). Thus, the elements regulating the development of Th1/Th2 immunity are of great importance. In a systematic comparison we found that dendritic cells (DC) from mice with a tendency to develop Th2 immunity show an altered cytokine profile as compared to DC from mice with Th1 immune responses. Each of these factors contributes to the unsuccessful development of Th1 immunity in these mice. Therapeutic modulation of this phase of an immune response alters the course of disease. The better we are able to understand the factors that contribute to the individual pathologic alterations of the immune system of a patient and the disease, the better we will be able to identify possible targets for modern, immune-based therapies in the future.

Literatur

- 1 Von Stebut E, Sunderkötter C. Cutane Leishmaniasis. *Hautarzt* 2007; 58: 445 – 459
- 2 Modlin R. Th1-Th2 paradigm: Insights from leprosy. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 828 – 832
- 3 Sacks D, Noben-Trauth N. The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania major* in mice. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 845 – 828
- 4 Belkaid Y, Blank RB, Suffia I. Natural regulatory T cells and parasites: a common quest for host homeostasis. *Immunol Rev* 2006; 212: 287 – 300
- 5 Campanelli AP, Roselino AM, Cavassani KA. CD4⁺ CD25⁺ T cells in skin lesions of patients with cutaneous leishmaniasis exhibit phenotypic and functional characteristics of natural regulatory T cells. *J Infect Dis* 2006; 193: 1313 – 1322
- 6 Bottrel R, Dutra W, Martins F. Flow cytometric determination of cellular sources and frequencies of key cytokine-producing lymphocytes directed against recombinant LACK and soluble *Leishmania* antigen in human cutaneous leishmaniasis. *Infect Immun* 2001; 69: 3232 – 3239
- 7 Bourreau E, Gardon J, Pradinaud R. The responses predominate during the early phases of infection in patients with localized cutaneous leishmaniasis and precede the development of Th1 responses. *Infect Immun* 2003; 71: 2244 – 2246
- 8 Kolde G, Luger T, Sorg C, Sunderkötter C. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis using interferon-gamma. *Dermatology* 2003; 192: 56 – 60
- 9 Moll H. *The Immune Functions of Epidermal Langerhans Cells*. Austin, TX: R.G. Landes Company, 1995
- 10 Carrera L, Gazzinelli RT, Badolato R, Henry S, Muller W, Kuhn R, Sacks DL. *Leishmania* promastigotes selectively inhibit interleukin 12 induction in bone marrow-derived macrophages from susceptible and resistant mice. *J Exp Med* 1996; 183: 515 – 526
- 11 Woelbing F, Kostka SL, Moelle K, Belkaid Y, Sunderkötter C, Verbeek S et al. Uptake of *Leishmania major* by dendritic cells is mediated by Fc-gamma receptors and facilitates acquisition of protective immunity. *J Exp Med* 2006; 203: 177 – 188
- 12 Belkaid Y, von Stebut E, Mendez S, Lira R, Caler E, Bertholet S, Udey MC, Sacks D. CD8⁺ T cells are required for primary immunity in C57BL/6 mice following low-dose, intradermal challenge with *Leishmania major*. *J Immunol* 2002; 168: 3992 – 4000
- 13 Von Stebut E, Belkaid Y, Jakob T, Sacks DL, Udey MC. Uptake of *Leishmania major* amastigotes results in activation and interleukin 12 release from murine skin-derived dendritic cells: implications for the initiation of anti-*Leishmania* immunity. *J Exp Med* 1998; 188: 1547 – 1552
- 14 Von Stebut E, Belkaid Y, Nguyen BV, Cushing M, Sacks DL, Udey MC. *Leishmania major*-infected murine langerhans cell-like dendritic cells from susceptible mice release IL-12 after infection and vaccinate against experimental cutaneous Leishmaniasis. *Eur J Immunol* 2000; 30: 3498 – 506
- 15 Hölscher C. The power of combinatorial immunology: IL-12 and IL-12-related dimeric cytokines in infectious diseases. *Med Microbiol Immunol* 2004; 193: 1 – 17
- 16 Nigg AP, Zahn S, Rückerl D, Hölscher C, Yoshimoto T, Ehrchen JM et al. Dendritic cell-derived IL-12p40 homodimer contributes to susceptibility in cutaneous leishmaniasis in BALB/c mice. *J Immunol* 2007; 178: 7251 – 7258
- 17 Villarino AV, Huang E, Hunter CA. Understanding the pro- and anti-inflammatory properties of IL-27. *J Immunol* 2004; 173: 715 – 720
- 18 Zahn S, Wirtz S, Knop J, Birkenbach M, Blumberg RM, Neurath MF, von Stebut E. Impaired Th1 responses in Epstein-Barr virus-induced gene (EBI) 3-deficient mice challenged with physiological doses of *Leishmania major*. *Eur J Immunol* 2005; 35: 1106 – 1112
- 19 von Stebut E, Ehrchen JM, Belkaid Y, Lopez Kostka S, Mölle K, Knop J et al. IL-1 α promotes Th1-differentiation and inhibits disease progression in *Leishmania major*-susceptible BALB/c mice. *J Exp Med* 2003; 198: 191 – 199
- 20 Filippi C, Hugues S, Cazareth J, Julia V, Glaichenhaus N, Ugolini S. CD4⁺ T cell polarization in mice is modulated by strain-specific major histocompatibility complex-independent differences within dendritic cells. *J Exp Med* 2003; 198: 201 – 209
- 21 Lopez Kostka S, Knop J, Konur A, Udey MC, von Stebut E. Distinct roles for IL-1 receptor type I signaling in early versus established *Leishmania major* infections. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1582 – 1589