



Allergoonkologie: was Allergologen und Onkologen voneinander lernen können

Regulatorische T-Zellen bei Allergie und Krebserkrankungen

Das Immunsystem (lat. „immunis“: unberührt, frei, rein) des Körpers umfasst ein Abwehrsystem, das viele biologische Strukturen und Prozesse in einem Organismus vor Krankheiten, wie Infektion, Krebs und Autoimmunität schützt. Um richtig zu funktionieren, muss ein Immunsystem eine Vielzahl von Erregern, von Viren bis hin zu parasitären Würmern sowie entartete eigene Körperzellen, erkennen und sie vom eigenen gesunden Gewebe des Organismus unterscheiden.

Immunhomöostase

Das Immunsystem wird in ein angeborenes „humorales“ und ein adaptives System unterteilt. Im gesunden Organismus befindet sich das Immunsystem in einer Homöostase. Dies bedeutet, dass alle zellulären Regelkreisläufe balanciert ablaufen, d. h. aktivierende Immunreaktionen halten sich mit hemmenden Immunreaktionen die Waage ([1]; [Abb. 1a](#)).

Wie in [Abb. 1a](#) dargestellt, verhindern Treg durch Unterdrückung einer Immunreaktion gegen körpereigenes Gewebe die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen. Im Rahmen einer Immunantwort bei erkanntem infiziertem Körpergewebe oder Fremdgewebe wird die Beteiligung von Treg unterdrückt, sodass das schädigende Gewebe durch das Immunsystem eliminiert werden kann ([Abb. 1b](#)). Das Tumor-

Flucht-Phänomen umfasst verschiedene Mechanismen, die Tumoren nutzen, um sich der Überwachung und Eliminierung durch das Immunsystem zu entziehen ([Abb. 1c](#)). Die Rekrutierung von tumorspezifischen Treg ist ein effektiver Mechanismus, eine Immunantwort gegen den Tumor zu unterdrücken und eine Toleranz gegenüber den Tumorzellen zu entwickeln. Wie in [Abb. 1d](#) erkennbar, fehlt in der Allergie die notwendige Toleranz gegenüber harmlosen Fremdanitigen/-allergenen durch einen Mangel an allergenspezifischen Treg. Das Immunsystem richtet seine Immunantwort gegen das Fremddallergen und führt zur klinisch relevanten allergischen Reaktion.

» T-Helfer-Zellen sind an der zellulären und der humoralen Immunantwort beteiligt

Ein wesentlicher Zelltyp in diesem System stellt die Gruppe der T-Helfer-Zellen dar, die an Reaktionen der zellulären Immunantwort (Th1-Zellen) und der humoralen Immunantwort (Th2-Zellen) beteiligt sind und sich anhand der Ausschüttung spezieller Botenstoffe, den Zytokinen, charakterisieren lassen. Typischerweise schütten Th1-Zellen Interleukin(IL)-2, Interferon gamma (IFN- γ) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) aus und aktivieren dadurch u. a. Makrophagen zur Elimination von Bakterien und Viren. Gleichzeitig hemmen sie

die Th2-Aktivität. Th2-Zellen schütten v. a. IL-4, IL-5, IL-6 und IL-13 aus, was die Interaktion dieser Zellen mit B-Zellen fördert und zur Differenzierung von B-Zellen in Plasmazellen und Produktion von Antikörpern führt. Diese Reaktionen finden sich v. a. im Rahmen von allergischen Reaktionen mit nachfolgender Aktivierung von Granulozyten und Mastzellen. Gleichzeitig werden Mechanismen gehemmt, die zu einer Th1-Immunantwort führen [2].

Ein wesentliches Merkmal in der Aufrechterhaltung dieser Immunhomöostase stellt die Immuntoleranz dar. Diese wird v. a. durch die Gruppe der sog. regulatorischen Zellen (Treg), einem Subtyp der T-Helfer-Zellen, vermittelt. Sie nehmen eine wesentliche Rolle in der Regulierung von verschiedenen Immunreaktionen ein ([Abb. 1](#)). Denn Immunantworten müssen ständig kontrolliert werden, um einerseits Autoimmunität gegen körpereigenes Gewebe zu vermeiden ([Abb. 1a](#)) und andererseits Krebszellen und Krankheitserreger zu erkennen und zu vernichten ([Abb. 1b](#); [3]). Diese Zellen vermitteln ihre Funktion v. a. durch die Freisetzung der Botenstoffe IL-10 und TGF- β , beides hochpotente antiinflammatorische Zytokine mit stark hemmender Wirkung auf Th1, Th2 und andere Immunzellgruppen. Treg sind bereits in den frühen 1970er-Jahren als sog. Suppressorzellen entdeckt worden, erlebten aber ihre wesentliche Renaissance erst mit der Neucharakterisierung durch Sakaguchi et al. in den 1990er-Jahren [4].

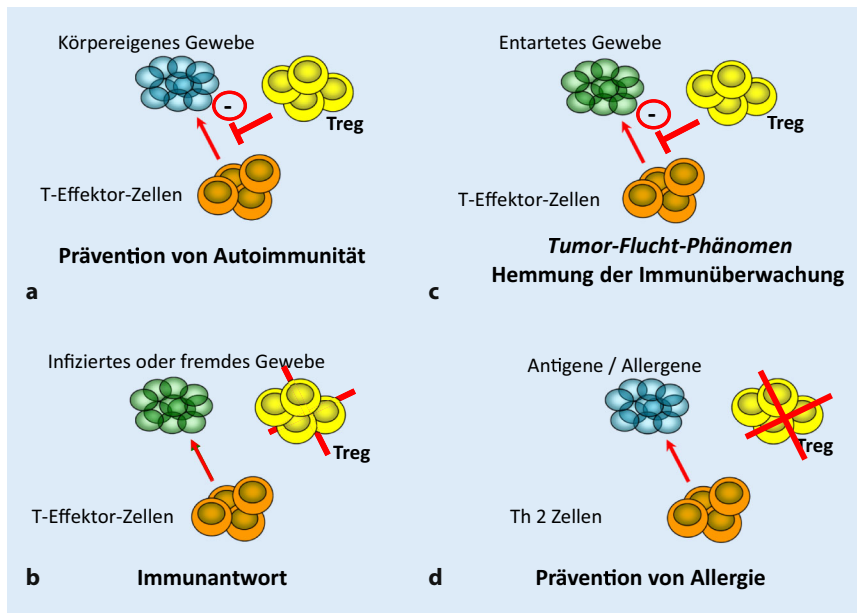


Abb. 1 ▲ Immunregulation durch Treg. **a** Durch Treg Unterdrückung einer Immunreaktion gegen körpereigenes Gewebe. **b** Bei erkanntem infiziertem Körpergewebe oder Fremdgewebe Unterdrückung der Beteiligung von Treg. **c** Rekrutierung von tumorspezifischen Treg zur Unterdrückung einer Immunantwort gegen den Tumor. **d** Fehlen der notwendigen Toleranz gegenüber harmlosen Fremdanitgenen/-allergenen durch Mangel an allergenspezifischen Treg. Erläuterung s. Text

Seitdem ist dieser Immunzelltyp intensiv beforscht worden. Bislang sind mehrere Subtypen von regulatorischen T-Zellen charakterisiert worden, von denen folgende 3 Gruppen die wichtigsten Subtypen darstellen (**Abb. 2**):

- natürliche regulatorische T-Zellen (nTreg),
- induzierte regulatorische T-Zellen (iTreg),
- Tr1-Zellen („T regulatory 1 cells“).

Natürliche Treg (nTreg) werden im Thymus gebildet und dienen v. a. der Toleranz gegen körpereigene Antigene. Sie werden charakterisiert durch die Expression des CD4- und CD25-Rezeptors sowie der Expression des Transkriptionsfaktors FoxP3. Sie vermitteln ihre regulatorische Aktivität durch die Freisetzung von IL-10 und TGF- β (**Abb. 2a**). Induzierte Treg (iTreg) entstehen aus konventionellen T-Zellen in der Peripherie nach Antigenkontakt und exprimieren CD4, CD25 und FoxP3. Sie sezernieren wie nTreg die immunsuppressiven Zytokine IL-10 und TGF- β und sind an der Vermittlung von Toleranz gegenüber Fremdanitgenen beteiligt (**Abb. 2b**). Tr1-Zellen werden im peripheren T-Zell-Pool gebildet und

werden über den Oberflächenrezeptor CD4 und die starke Sekretion von IL-10 identifiziert. Sie führen ihre Funktion insbesondere im Rahmen der mukosalen Immunität aus, im Speziellen im Immunbereich des Darmsystems. Sie vermitteln Toleranz gegenüber Fremdanitgenen, wie z. B. Nahrungsmittel (**Abb. 2c**). Alle 3 Treg-Subtypen vermitteln v. a. durch die Sekretion der immunsuppressiven Zytokine IL-10 und TGF- β eine Hemmung der Th1-Zellen, Th2-Zellen und dendritischen Zellen und regulieren hierdurch Immunantworten (**Abb. 2d**).

Tumor-Flucht-Phänomene

Ein Ungleichgewicht im Immunsystem hinsichtlich zu viel Toleranz oder zu wenig Toleranz kann zu Erkrankungen wie Allergie oder Krebs führen [5]. Deshalb nimmt die Gruppe der Treg eine besondere Rolle im Bereich der onkoimmunologischen Forschung ein. Wesentliche Eigenschaften dieser Zellen wurden im Rahmen von Untersuchungen zur Entstehung und Progression verschiedener Krebsarten bekannt [6]. Man subsumiert diese Zusammenhänge unter dem Phänomen des sog. Tumor-Flucht-Phä-

nomens (**Abb. 3**). Dies bedeutet, dass Tumoren Strategien entwickeln, um sich der Immunüberwachung und der Immunelimination entziehen können, was zum Tumorprogress sowie zu lokaler und Fernmetastasierung führt [7].

» Ein Ungleichgewicht im Immunsystem kann zu Erkrankungen wie Allergie oder Krebs führen

Tumor-Flucht-Phänomene stellen die grundsätzlichen Eigenschaften von Krebszellen dar, die ihnen ihre Zellzahlvermehrung und die Entwicklung von klinisch manifesten Tumorerkrankungen ermöglicht. In **Abb. 3** sind die wichtigsten biologischen Kennzeichen von Krebs zusammengestellt, die u. a. auch die Flucht der Tumorzellen vor der Überwachung durch das Immunsystem durch Toleranzvermittlung beinhaltet.

Haupteigenschaften von Krebs

Im Jahr 2000 wurden durch Hanahan und Weinberg die 6 Haupteigenschaften bzw. Markenzeichen von Krebs zusammengestellt. Hierzu zählen die Verhinderung von Zelltod (Apoptose), unabhängige Eigenversorgung mit wachstumsstimulierenden Signalen (Proliferation), Blockierung von wachstumshemmenden Signalwegen, das Wandern in zellfremdes Gewebe (Metastasierung) oder Verhinderung von Absterben in zellfremdem Gewebe (Anoikis), Krebszellen über den Blutkreislauf ausreichend mit Nährstoffen zu versorgen (Angiogenese), schädliche genetische Informationen unendlich an Tochterzellen weiterzugeben [8]. Im Jahr 2006 wurden durch die französische Immunologin Laurence Zitvogel diese Merkmale durch ein 7. wesentliches Merkmal ergänzt, nämlich die Entziehung der Tumorzellen von der Immunüberwachung und die Tumorfucht vor dem Immunsystem ([9]; **Abb. 3**).

Insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung von Immuntherapien hat die Definition und Identifizierung von Tumor-Flucht-Phänomenen an Bedeutung gewonnen [10]. Dies führte u. a. zur Ent-

HNO <https://doi.org/10.1007/s00106-019-00810-2>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

C. Bergmann

Allergoonkologie: was Allergologen und Onkologen voneinander lernen können. Regulatorische T-Zellen bei Allergie und Krebserkrankungen

Zusammenfassung

Hintergrund. Bei Allergien und Krebserkrankungen ist das Immunsystem wesentlich involviert. Die Komplexität des Immunsystems ist beim gesunden Menschen in einer ausgewogenen Balance, die sog. Immunhomöostase. Bei vielen Erkrankungen, wie auch bei Allergie und Krebs, ist diese Balance verschoben. Die Toleranz gegenüber fremden, aber ungefährlichen Stoffen, wie z. B. gegen Baum- oder Gräserpollen, ist beim allergischen Patienten nicht mehr hinreichend gegeben. Beim Krebspatienten ist das Immunsystem tolerant gegenüber den schädlichen Tumorzellen. Beide Erkrankungen zeigen in Bezug auf die Immuntoleranz ein entgegengesetztes Muster. Die Gruppe der

regulatorischen T-Zellen nimmt hier eine zentrale Position ein.

Ziel der Arbeit. Diese Arbeit setzt sich mit der Funktion der regulatorischen T-Zellen detailliert auseinander. Diese Immunzellgruppe und ihre Wechselwirkung mit anderen beteiligten Immunzellen und Botensignalen in der Pathophysiologie und Therapie der Allergie und der Krebserkrankung werden dargestellt. **Methoden.** Es wurde eine Übersichtsarbeit anhand der entsprechenden Literatur erstellt.

Ergebnisse. Die regulatorischen T-Zellen sind beim Krebspatienten ein Mechanismus des sog. Tumor-Flucht-Phänomens vor dem Immunsystem. Der Tumor nutzt Gefahrensignale, wie z. B. das Protein HMGB1, um durch diese Zellen eine Toleranz

gegenüber dem Immunsystem zu entwickeln und der Elimination durch dieses zu entgehen. Beim Allergiepazienten ist diese Zellgruppe unterrepräsentiert und kann durch eine spezifische Immuntherapie induziert werden, um Toleranz gegen die Allergene und damit eine kausale Therapie zu erreichen.

Schlussfolgerung. Regulatorische T-Zellen spielen in der Pathogenese von Krebs und Allergie eine wichtige Rolle und dienen als Ziel für die Therapie.

Schlüsselwörter

Phänomene des Immunsystems · Kopf-Hals-Karzinom · HMGB1-Protein · Regulatorische T-Lymphozyten · Immuntoleranz

Allergo-oncology: what allergologists and oncologists can learn from each other. Regulatory T cells in allergy and cancer

Abstract

Background. The immune system has substantial involvement in the pathophysiology of allergies and cancer. The complexity of the immune system is well balanced in health, in so-called immune homeostasis. In many diseases, as in allergies and cancer, this balance is disturbed. The tolerance to foreign but harmless substances, such as tree or grass pollen, is no longer sufficiently given in allergic patients. In cancer patients, the immune system is tolerant to harmful tumor cells. Thus, allergies and cancer show an opposing pattern in terms of immune tolerance. The group of regulatory T cells occupies a central position here.

Objective. This article deals with the function of regulatory T cells in detail. This group of immune cells and its interaction with other involved immune cells and messenger signals in the pathophysiology and treatment of allergies and cancer are presented.

Methods. A review article was compiled based on the pertinent literature.

Results. The regulatory T cells of cancer patients are a mechanism of the so-called tumor escape phenomenon to hide from the immune system. The tumor uses danger signals, e.g., the HMGB1 protein, to mediate tolerance to the immune system through these cells and thus avoid elimination. In

allergic patients, these cells are underrepresented and can be induced by a specific immunotherapy, in order to achieve tolerance to the allergens and thus a causal treatment.

Conclusion. Regulatory T cells play an important role in the pathogenesis of cancer and allergies, and thus represent a therapeutic target.

Keywords

Immune system phenomena · Head and neck neoplasms · HMGB1 protein · Regulatory T lymphocytes · Immune tolerance

wicklung und klinischen Einsatz von Antikörpern gegen VEGF („vascular endothelial growth factor“, z. B. Bevacizumab), EGFR („epidermal growth factor receptor“, z. B. Cetuximab) und jüngst Antikörper gegen den PD1-Rezeptor (Nivolumab) oder PD1-Liganden (Pembrolizumab), die auch ihre Zulassung in der Behandlung von Kopf-Hals-Karzinomen erhielten [11].

Treg bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

Auch die Entität der Kopf-Hals-Tumoren (KHT) wurde im Hinblick auf Treg intensiv untersucht. So wurde ein signifikant erhöhter Anteil von Treg im Blut von Patienten mit KHT im Vergleich zu Normalkontrollen (2 vs. 0,4 %; $p < 0,001$) nachgewiesen sowie ein weiter erhöhter Anteil von Treg in tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL; 3 %) [12].

Diese Treg zeigten eine verstärkte Ausschüttung der immunsuppressiven Zytokine IL-10, TGF- β mit verstärkter immunsuppressiver Funktion bei Patienten mit fortgeschrittenem KHT im Vergleich zu Patienten mit frühem Tumorstadium [13]. Die Autoren schlussfolgerten, dass Treg insbesondere bei der Progression des Tumorwachstums impliziert sind und zu einer gesteigerten Immuntoleranz gegenüber dem Tumor beitragen (Abb. 2c).

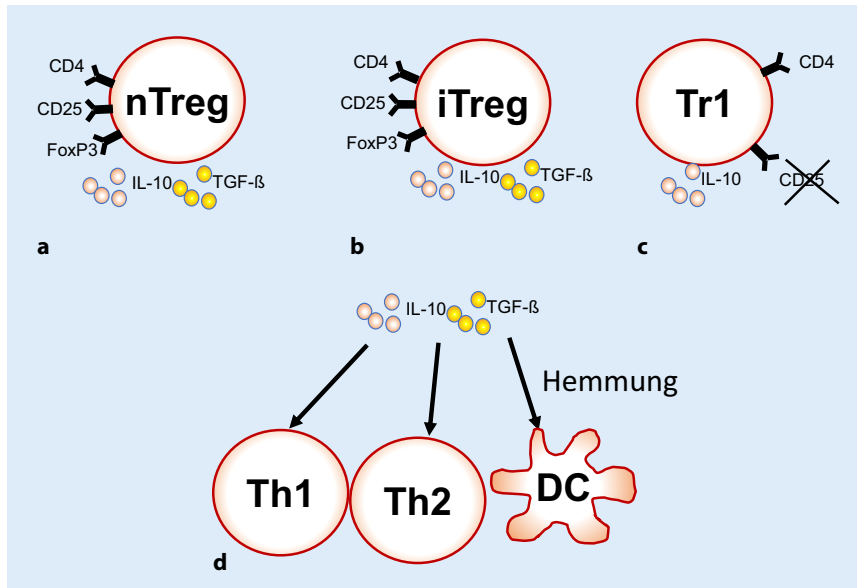


Abb. 2 ▲ Verschiedene Treg-Subtypen. **a** Expression des CD4- und CD25-Rezeptors sowie des Transkriptionsfaktors FoxP3 durch natürliche regulatorische T-Zellen (*nTreg*). Vermittlung ihrer regulatorischen Aktivität durch Freisetzung von Interleukin(IL)-10 und Tumor-Growth-Faktor(TGF)-β. **b** Induzierte Treg (*iTreg*) mit Expression von CD4, CD25 und FoxP3 sowie Sekretion von IL-10 und TGF-β wie *nTreg*. **c** Identifizierung von Tr1-Zellen („T regulatory cell Type 1“) über den Oberflächenrezeptor CD4 und die starke Sekretion von IL-10. **d** Hemmung der T-Helfer-Zellen vom Typ 1 und 2 (*Th1*, *Th2*) und dendritischen Zellen (*DC*) durch alle 3 Treg-Subtypen über Sekretion von IL-10 und TGF-β. Erläuterung s. Text

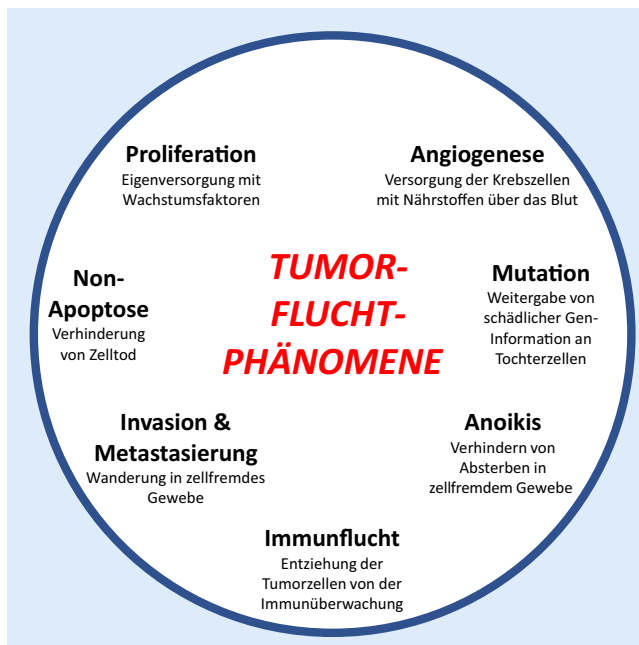


Abb. 3 ◀ Tumor-Flucht-Phänomene. Erläuterung s. Text

Toll-like-Rezeptoren

Das Rezeptorsystem der Toll-like-Rezeptoren (TLR) sind Strukturen, die man v. a. auf Zellen des Immunsystems findet und zu den „pattern recognition receptors“ (PRR) gehören. Sie dienen zur Erkennung

von exogenen („pathogen-associated molecular patterns“, PAMP) und endogenen („danger-associated molecular patterns“, DAMP) Gefahrensignalen. Zu den PAMP werden Strukturen von Bakterien gezählt, z. B. das Lipopolysaccharid (LPS) oder das Flagellin. Die Bindung

eines PAMP an einen TLR führt zur Aktivierung einer infektiösen inflammatorischen Immunantwort mit Zytokinsekretion und anderen Immunreaktionen, also zu einem Erkennen und Bekämpfen der pathogenen Eindringlinge in den Körper. Zudem erkennen die TLR auch endogene körpereigene DAMP, was zu einer nichtinfektiösen inflammatorischen Immunantwort führt. Zu den DAMP werden intrazelluläre Proteine, wie „high-mobility group box 1“ (HMGB1), DNA und viele andere Stoffe gezählt, die nach Zelltrauma freigesetzt werden.

Es wurden mittlerweile 13 verschiedene TLR identifiziert (10 humane und 13 murine TLR) [14], die jeweils verschiedene PAMP und DAMP spezifisch binden können. Die TLR wurden im Rahmen von Studien in einem entwicklungsbiologischen Modell in der Tauffliege *Drosophila* entdeckt durch Christiane Nüsslein-Volhard, die 1995 für dafür den Medizin-Nobelpreis erhielt [15].

Toll-like-Rezeptoren sind auch auf der Oberfläche von Treg in Patienten mit KHT signifikant verstärkt exprimiert im Vergleich zu Normalkontrollen [16]. Diesen Daten suggerieren, dass TLR-Signalwege in der Vermittlung von Immunsuppression beim Tumorpatienten durch Treg eine Rolle spielen.

HMGB1 als prototypisches DAMP

HMGB1 stellt ein ubiquitär vorhandenes Protein dar, welches sich in jeder Körperzelle eines Menschen befindet und im Nukleus als DNA-bindendes Protein bei der Transkription von aktivierten Genen eine wichtige Rolle spielt. In den letzten Jahren hat sich seine Rolle als prototypisches Gefahrensignal herausgestellt [17]. In verschiedenen pathophysiologischen Situationen wechselt dieses Protein ins Zytosol der Zelle und wird bei vollständigem (Apoptose) oder unvollständigem Zelltod (Nekrose) freigesetzt oder wird gar durch immunkompetente Zellen aktiv sezerniert. Hierdurch übernimmt es die Funktion eines potenten Zytokins und vermittelt somit Reaktionen, die zu Entzündung (durch Förderung der Ausschüttung von TNF-α oder IFN-γ) und inflammatorischen Immunprozessen

sen führen können. Es wird auf anderen Immunzellen insbesondere durch die Oberflächenrezeptoren TLR4 erkannt und dann eine Immunreaktion ausgelöst. HMGB1 stellt somit ein immunmodulatorisches Zytokin dar. Zudem wurde mittlerweile eine starke Implikation von HMGB1 in der Tumorprogression verschiedener Krebsarten, u. a. auch im Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs, nachgewiesen [18].

» HMGB1 stellt ein immunmodulatorisches Zytokin dar

Die Prüfung der Wirkung von synthetischem HMGB1 auf verschiedene Immunzellen ergab, dass HMGB1 die Funktionsweise von konventionellen T-Zellen schwächt, einerseits in ihrer Funktion der Ausschüttung der jeweiligen charakteristischen Zytokine wie IFN- γ oder IL-2, andererseits in ihrer Proliferationskapazität, was bedeutet, dass sich die Teilungsgeschwindigkeit reduziert hat. Die Wirkung von HMGB1 auf Treg verstärkte sowohl die Ausschüttung der immunsuppressiven Zytokine IL-10 und TGF- β als auch der suppressiven Wirkung von Treg auf andere Immunzellen im Immunsuppressions-Assay. Diese Effekte haben sich verstärkt, wenn anstatt des synthetischen HMGB1 aus nekrotischen Tumorzellen eines Kopf-Hals-Karzinoms gewonnenes HMGB1 im Assay eingesetzt wurde. Diese Effekte ließen sich durch die Blockierung der HMGB1-bindenden Rezeptoren TLR4 und RAGE auf den jeweiligen Immunzellen unterbinden [19]. Zudem ergaben Untersuchungen, dass HMGB1 deutlich verstärkt in den Tumorzellen (2-fach gegenüber gesunden Zellen) und im Serum (4 vs. 1,5 ng/ml im Median) bei Patienten mit KHT vorhanden ist [20].

Immunregulation in der Allergologie

Die allergische Immunreaktion im Körper wird durch ein Zusammenspiel verschiedener Immunzellen vermittelt und äußert sich klinisch in der Regel als Rhinokonjunktivitis, ggf. mit Erweiterung zum allergischen Asthma im

Sinne des Etagenwechsels oder ferner als atopisches Ekzem. Beim allergischen Patienten ist die Immunbalance zwischen Th1-Zellen und Th2-Zellen zugunsten der Th2-Zellen verschoben. Hierbei kommt es zunächst zu einer Sensibilisierung nach Erstpräsentation von Allergenen an antigenpräsentierende Zellen wie dendritische Zellen und initiiert somit die Differenzierung der B-Zellen zu Plasmazellen unter Einfluss von Zytokinen. Diese bilden den allergenspezifischen Immunglobulin-E-Antikörper (IgE). Diese Reaktion wird v. a. durch die Th2-Zellen vermittelt, die durch u. a. das Zytokinmuster IL-4, IL-5 und IL-13 charakterisiert sind. Diese allergische Immunreaktion wird als Th2-Reaktion bezeichnet [21]. Kommt es zu einer erneuten Exposition des gleichen Allergens, werden rasch im Rahmen einer Immunreaktion Typ I, d. h. vom Soforttyp, diese Allergene an den Fab-Teil des spezifischen IgE gebunden. Es kommt nun zu einer Bindung dieses IgE über dessen Fc-Teil, die schwere Epsilon-Kette (ϵ -Kette), an die IgE-Rezeptoren, die auf Mastzellen, basophilen und eosinophilen Granulozyten exprimiert werden. Man unterscheidet einen hochaffinen IgE-Rezeptor Fc ϵ RI von 2 niedrigaffinen Fc ϵ RII und Fc ϵ RIII [22]. Diese dimerisieren, d. h. sie rearrangieren und vernetzen sich auf der Zelloberfläche („bridging“), und es kommt zur Zelldegranulation mit Freisetzung von Histamin. Dies führt zur klinisch relevanten allergischen Reaktion, was sich beim Patienten als allergische Rhinokonjunktivitis äußert und – nach stattgehabtem – Etagenwechsel bzw. Etagerweiterung zur allergisch-asthmatischen Reaktion. Zudem kann es aufgrund von Homologien von Oberflächenepitopen auf bestimmten Nahrungsmitteln zu korrespondierenden Aeroallergenen dann zur sog. Kreuzreaktion kommen. Dies bedeutet, dass sich nach Genuss des Nahrungsmittels ebenfalls allergische Reaktionen ausprägen, was sich durch Pruritus, Rhinorrhö u. Ä. äußern kann.

In den vergangenen Jahren wurde die Rolle von Treg in der Allergie intensiv untersucht. Zwar hat man in Toleranzdefizienzmodellen – im Mausmodell oder bei IPEX-Patienten (Immundysregulation-

Polyendokrinopathie-Enteropathie-X-chromosomal) den Mangel an Toleranz nicht als eigentlichen Verursacher einer Allergieentwicklung feststellen können [23]. Allerdings tragen die Treg dazu bei, die Th2-Reaktion zu unterdrücken und beeinflussen so die Balance zwischen Th1- und Th2-Antwort positiv [23]. So sind natürliche Treg in der Lage, beim allergischen Patienten die Funktion von dendritischen Zellen und insbesondere durch das durch sie sezernierte IL-10 die IgE-Bildung zu hemmen und die Bildung von IgG4 durch regulatorische B-Zellen zu fördern. Zudem hemmen sie die Funktion von Mastzellen und eosinophilen wie basophilen Granulozyten. Induzierte Treg spielen eine Rolle beim allergischen Asthma und sind in der Lage, die Entwicklung des Asthmas zu hemmen [24]. Der Treg-Subtyp der Tr1-Zellen greift in die Th2-Immunantworten ein und dämpft die Aktivität von Mastzellen ein [25].

» Die Gruppe der Treg ist bei allergischen Patienten unterrepräsentiert

Klinische Untersuchungen ergaben, dass die Gruppe der Treg bei allergischen Patienten unterrepräsentiert ist und hier in geringerer Anzahl nachzuweisen ist als beim gesunden Patienten. Dies zeigt sich sowohl in einer geringeren Anzahl von Treg im Blut als auch im Nasensekret von allergischen Patienten. Zudem scheint die Funktion der Treg bei diesen Patienten eingeschränkt ([26]; **Abb. 2d**).

Immuntherapie bei Allergieklienten

Die Therapie des allergischen Patienten gliedert sich in 3 Bereiche. Neben der Karenz, also die Meidung der allergieauslösenden Stoffe, stellt die pharmakologische Bedarfsmedikation die alltägliche Behandlungsform von Allergien dar. Diese umfasst im Wesentlichen die Einnahme von Antihistaminika (lokal und systemisch), Kortikoide (lokal, im Ausnahmefall systemisch) und ferner β_2 -Sympathomimetika im Fall des allergischen

Asthmas. Letzteres muss ggf. durch ein topisches Steroid ergänzt werden. Diese Therapieformen behandeln die Symptome der Allergie, beeinflussen jedoch nicht die Wechselwirkungen der Immunzellen mit den Allergenen und untereinander nachhaltig, sodass als einzige kausale Allergitherapie die spezifische Immuntherapie (SIT) betrachtet werden muss [27].

Hierbei handelt es sich um Therapeutika, die native oder chemisch (Allergoide) oder physikalisch (Semidepot-Extrakte) veränderte Allergenextrakte in geringen Dosen enthalten, die in der Regel über einen Zeitraum von 3 Jahren dem Patienten entweder subkutan („subcutaneous immunotherapy“, SCIT) oder sublingual („sublingual immunotherapy“, SLIT) nach unterschiedlichen Schemata verabreicht werden. Durch diese Therapieform, die auch als Hypo- oder Desensibilisierung bezeichnet wird, werden die an der Allergie beteiligten Immunzellgruppen aktiviert und immunmoduliert. Im Detail kommt es nach Allergenexposition im Bereich der subkutanen oder submukösen Langerhans-Zellen (inaktive dendritische Zellen) oder B-Zellen zur Allergenpräsentation in den drainierenden Lymphknoten [28]. Hierdurch kommt es zur Aktivierung von neuen oder Boostierung von bestehenden Antikörpern, welche die Allergen-Antikörper-vermittelte Immunreaktion blockieren. Dies sind v. a. IgG-Antikörper, die die Bindung von IgE-Allergenkomplexen an B-Zellen und dendritischen Zellen verhindern [29]. Des Weiteren kommt es zur Induktion von Botenstoffen (Mediatoren und Zytokinen), die die lokale allergische Entzündung dämpfen. Durch die Allergene werden v. a. die lokalen antigenpräsentierenden Zellen, wie die dendritischen Zellen, aktiviert. Sie setzen besonders IL-10 und TGF- β frei. Beide Zytokine können lokal antiinflammatorisch wirken und die Proliferation von T-Zellen inhibieren, insbesondere die in der Allergie relevanten Th2-Zellen. Zusätzlich trägt die Freisetzung von IL-10 zur Verstärkung der beschriebenen Produktion von blockierenden IgG-Antikörpern bei. Die lokal freigesetzten Zytokine dämpfen außerdem die lokale

Mastzellaktivität und die Aktivierung der anderen Effektorzellen, die zur allergischen Entzündung beitragen [30]. Neueste Untersuchungen zeigen, dass durch die SIT eine bessere Th1/Th2-Zell-Balance erreicht wird, und zwar vorrangig durch Modulation und Reduktion der allergenspezifischen Th2-Zellen [31, 32].

Toleranzsteigerung

Immuntherapie führt zu mehr Toleranz: In mehreren Studien wurde eine gesteigerte Anzahl von Treg mit erhöhter suppressiver Aktivität nach erfolgter SIT im Nasensekret oder im Blut gefunden [33, 34].

» Immuntherapie führt zu mehr Toleranz

Diese Treg hemmen die T-Zell-vermittelte Aktivierung von B-Zellen und die spezifische T-Zell-Antwort auf das Allergen. Die Treg wandern vom Bildungsort im Lymphknoten in die Entzündungsregion zurück, setzen ihrerseits IL-10 und TGF- β frei und führen so zur Abschwächung der lokalen Entzündung. Zudem kommt es durch diese Treg per Zell-zu-Zell-Kontakt zur Hemmung von allergenspezifischen Th2-Zellen, dendritischen Zellen und über die freigesetzten Zytokine IL-10 und TGF- β zur Hemmung von basophilen und eosinophilen Granulozyten und Mastzellen sowie zur Induktion von regulatorischen B-Zellen, die wiederum IgG4 produzieren [35].

Einfluss von TLR-Agonisten

TLR-Agonisten beeinflussen die klinischen Effekte der SIT: Auch endogene Gefahrensignale, wie das genannte HMGB1, wurden im Rahmen der Allergie in den letzten Jahren intensiv untersucht. Salpietro et al. haben diesen TLR4-Liganden bei kindlichen Patienten mit allergischer Rhinitis untersucht und fanden heraus, dass die Menge an HMGB1 im Nasensekret mit dem Schweregrad der allergischen Rhinitis und den einhergehenden Symptomen signifikant korrelierte [36].

In einer weiteren Studie fand diese Arbeitsgruppe signifikant erhöhte Mengen an HMGB1 in Nasensekret gegenüber Normalkontrollen (55 vs. 20 ng/ml). Im Rahmen einer klinischen Studie haben sie das HMGB1 mittels Glycyrrizinsäure, ein natürlicher Inhaltsstoff von Lakritz, in Form von einem Nasenspray (Narivent®-Nasenspray) bei diesen Patienten eingesetzt und erreichten dadurch im Durchschnitt eine Reduzierung des HMGB1 um 50 % im Nasensekret. In vergleichbarer Weise wurde dieser Effekt durch den Einsatz des topischen Kortikoids Budesonid in Form eines Nasensprays erreicht. Auf zellulärer Ebene stellte sich dies durch die Induktion des Zelltods der eosinophilen Granulozyten dar [37].

Diskussion

Das Immunsystem stellt sich im Bereich der Allergie und Onkologie in seiner ganzen Komplexität dar, bei der v. a. antigenpräsentierende Zellen, T-Zellen und insbesondere Th2-Zellen und Treg in einem veränderten Wechselspiel im Rahmen der Immunhomöostase eine wichtige Rolle spielen.

» In der onkologischen Situation herrscht beim Patienten ein Zuviel an immunzellvermittelter Toleranz

In der onkologischen Situation herrscht beim Patienten ein Zuviel an immunzellvermittelter Toleranz, im Speziellen gegenüber den malignen Zellen des Primärtumors. Das Immunsystem verfügt prinzipiell über ein Arsenal an Abwehrmechanismen, um Zellveränderungen und -entartungen zu erkennen und diese zu eliminieren, um die Entwicklung einer klinisch relevanten malignen Erkrankung zu verhindern. Im Laufe der evolutionären Entwicklung haben Tumorgewebe jedoch eine Reihe Mechanismen entwickelt, um der Immunüberwachung und Immuneliminierung zu entgehen. Diese werden unter dem Begriff der Tumor-Flucht-Phänomene subsummiert. Die Induktion von antigenspezifischen Treg stellt

einen effektiven Mechanismus dar, der zur Vermittlung von Immuntoleranz gegenüber dem Tumor führt und somit Immunantworten zur Eliminierung von Tumorgewebe durch Immunzellen abschwächt oder verhindert.

Beim allergischen Patienten besteht eine gegensätzliche Situation: Hier herrscht eine sog. Th2-Immunsituation vor, die mit einer gesteigerten Reagibilität des Immunsystems gegen an sich harmlose Antigene/Allergene einhergeht und bei Allergenkontakt zu einer klinischen allergischen Reaktion führt. Dabei ist somit die Immuntoleranz gegenüber den Allergenen zu gering ausgeprägt.

Die in der vorliegenden Arbeit genannten Berichte weisen auf eine reduzierte Anzahl von Treg beim allergischen Patienten hin, was zumindest z. T. die fehlende Toleranz mitverantwortet. Die dadurch veränderte Immunhomöostase zugunsten von Th2-vermittelten Reaktionen kann durch kausale Therapieformen, wie z.B. die SIT, beeinflusst werden, um ein Immungleichgewicht wiederherzustellen. Die Datenlage ist bislang noch widersprüchlich und stärkt die Hypothese der Toleranzentwicklung durch die Induktion von Treg durch die SIT zumindest teilweise. In jedem Fall erreicht die SIT eine Reduktion der Th2-Zellen, was sich im klinischen Bild in einer Abschwächung der allergischen Symptome darstellt. Wie lange diese Effekte durch die SIT wirksam sind und wie lange eine SIT durchgeführt werden soll, um eine lebenslange Toleranz gegenüber den Allergenen zu erreichen, ist derzeit Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen.

Zusammenfassend sind viele Parallelen zwischen den Toleranzmechanismen bei Allergien und Krebs zu ziehen, auch wenn diese Mechanismen gegensätzliche Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf der Patienten haben. Wichtig hierbei ist herauszustellen, dass alle beschriebenen Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Immunzellen und den Allergenen bzw. Antigenen hochspezifische Vorgänge sind. Dies bedeutet, dass in den beiden Krankheitsgruppen zwar dieselben Immunzellgruppen eine Relevanz haben, aber ein Immungleichgewicht in der einen Krankheitssituation nicht die

andere Krankheit begünstigt oder davor schützt. Epidemiologische Studien konnten bislang bei Vorliegen einer Allergie noch keine protektiven Aspekte gegenüber der Entwicklung einer Krebserkrankung darstellen.

Das Streben nach weiteren Einsichten in diese parallelen Mechanismen kann zu neuartigen therapeutischen Interventionen führen, von denen beide Disziplinen profitieren.

Fazit für die Praxis

- Allergie und Krebs stellen entgegengesetzte Veränderungen des Immunsystems dar: zu viel Toleranz im Krebspatient, zu wenig Toleranz im Allergiepatient.
- Im Krebspatienten sind tumorspezifische Treg in erhöhter Zahl und mit verstärkter Wirkung als Teil des Tumor-Flucht-Phänomens vorhanden.
- Beim Allergiepatienten sind allergenspezifische Treg in reduzierter Anzahl mit geschwächter regulatorischer Funktion nachweisbar.
- Beim Allergiepatienten führt die spezifische Immuntherapie zur Reduzierung von allergenspezifischen Th2-Zellen und zur Induktion von Treg und trägt somit zur kausalen Behandlung und Herstellung des gesunden Immungleichgewichts im Körper wesentlich bei.
- Toll-like-Rezeptor-Agonisten spielen eine relevante Rolle bei Krebs und beim Allergiepatienten und bieten zusätzliche therapeutische Ansätze.

Korrespondenzadresse



**PD Dr. med.
Christoph Bergmann**
ENT Research Institut für
Klinische Studien
Bocholder Str. 2, 45355 Essen,
Deutschland
bergmann@ent-research.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Bergmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Borghans JA, Noest AJ, De Boer RJ (1999) How specific should immunological memory be? *J Immunol* 163(2):569–575
2. Mosmann TR, Coffman RL (1989) TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 7:145–173
3. Bluestone JA, Abbas AK (2003) Natural versus adaptive regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 3(3):253–257
4. Asano M, Toda M, Sakaguchi N, Sakaguchi S (1996) Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation. *J Exp Med* 184(2):387–396
5. Jensen-Jarolim E, Bax HJ, Bianchini R, Crescioli S, Daniels-Wells TR, Dombrowicz D et al (2018) AllergoOncology: opposite outcomes of immune tolerance in allergy and cancer. *Allergy* 73(2):328–340
6. Zou W (2006) Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 6(4):295–307
7. Whiteside TL (2008) The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene* 27(45):5904–5912
8. Hanahan D, Weinberg RA (2000) The hallmarks of cancer. *Cell* 100(1):57–70
9. Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G (2006) Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol* 6(10):715–727
10. Moy JD, Moskovitz JM, Ferris RL (2017) Biological mechanisms of immune escape and implications for immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 76:152–166
11. Ferris RL, Blumenschein G Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L et al (2007) Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 375(19):1856–1867
12. Strauss L, Bergmann C, Szczepanski M, Gooding W, Johnson JT, Whiteside TL (2007) A unique subset of CD4+CD25highFoxp3+ T cells secreting interleukin-10 and transforming growth factor-beta1 mediates suppression in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res* 13(15 Pt 1):4345–4354
13. Bergmann C, Strauss L, Wang Y, Szczepanski MJ, Lang S, Johnson JT et al (2008) T regulatory type 1 cells in squamous cell carcinoma of the head and neck: mechanisms of suppression and expansion in advanced disease. *Clin Cancer Res* 14(12):3706–3715
14. Maeda K, Caldez MJ, Akira S (2019) Innate immunity in allergy. *Allergy* 74(9):1660–1674
15. Akira S, Takeda K (2004) Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 4(7):499–511
16. Wild CA, Brandau S, Lindemann M, Lotfi R, Hoffmann TK, Lang S et al (2010) Toll-like receptors in regulatory T cells of patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136(12):1253–1259
17. Lotze MT, Tracey KJ (2005) High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol* 5(4):331–342
18. Ellerman JE, Brown CK, de Vera M, Zeh HJ, Billiar T, Rubartelli A et al (2007) Masquerader: high

- mobility group box-1 and cancer. *Clin Cancer Res* 13(10):2836–2848
19. Wild CA, Bergmann C, Fritz G, Schuler P, Hoffmann TK, Lotfi R et al (2012) HMGB1 conveys immunosuppressive characteristics on regulatory and conventional T cells. *Int Immunol* 24(8):485–494
 20. Wild CA, Brandau S, Lotfi R, Mattheis S, Gu X, Lang S et al (2012) HMGB1 is overexpressed in tumor cells and promotes activity of regulatory T cells in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* 48(5):409–416
 21. Platts-Mills TA, Woodfolk JA (2011) Allergens and their role in the allergic immune response. *Immunol Rev* 242(1):51–68
 22. Gould HJ, Sutton BJ (2008) IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol* 8(3):205–217
 23. Bacher P, Scheffold A (2018) Antigen-specific regulatory T-cell responses against aeroantigens and their role in allergy. *Mucosal Immunol* 11(6):1537–1550
 24. Ito T, Hanabuchi S, Wang YH, Park WR, Arima K, Bover L et al (2008) Two functional subsets of FOXP3+ regulatory T cells in human thymus and periphery. *Immunity* 28(6):870–880
 25. Wu K, Bi Y, Sun K, Wang C (2007) IL-10-producing type 1 regulatory T cells and allergy. *Cell Mol Immunol* 4(4):269–275
 26. Sogut A, Yilmaz O, Kirmaz C, Ozbilgin K, Onur E, Celik O et al (2012) Regulatory-T, T-helper 1, and T-helper 2 cell differentiation in nasal mucosa of allergic rhinitis with olive pollen sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 157(4):349–353
 27. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P et al (2014) Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHN-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 23(8):282–319
 28. Allam JP, Wurtzen PA, Reinartz M, Winter J, Vrtala S, Chen KW et al (2010) Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta1 and IL-10-producing properties. *J Allergy Clin Immunol* 126(3):638–645.e1
 29. Reisinger J, Horak F, Pauli G, van Hage M, Cromwell O, Konig F et al (2005) Allergen-specific nasal IgG antibodies induced by vaccination with genetically modified allergens are associated with reduced nasal allergen sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 116(2):347–354
 30. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK et al (2004) Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* 172(5):3252–3259
 31. Wambre E (2015) Effect of allergen-specific immunotherapy on CD4+ T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 15(6):581–587
 32. Renand A, Shamji MH, Harris KM, Qin T, Wambre E, Scadding GW et al (2018) Synchronous immune alterations mirror clinical response during allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 141(5):1750–1760.e1
 33. Francis JN, Till SJ, Durham SR (2003) Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 111(6):1255–1261
 34. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszczyk M, Blaser K et al (2003) IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 33(5):1205–1214
 35. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R et al (2004) 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* 199(11):1567–1575
 36. Salpietro C, Cuppari C, Grasso L, Tosca MA, Miraglia Del Giudice M, La Rosa M et al (2013) Nasal high-mobility group box-1 protein in children with allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 161(2):116–121
 37. Cavone L, Cuppari C, Manti S, Grasso L, Arrigo T, Calamai L et al (2015) Increase in the level of Proinflammatory Cytokine HMGB1 in nasal fluids of patients with rhinitis and its sequestration by Glycyrrhizin induces Eosinophil cell death. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 8(2):123–128