

## Paper of the month, März 2017

Pro-inflammatory cytokine environments can drive IL-17 over-expression by  $\gamma\delta$ T cells in systemic juvenile idiopathic arthritis.

Kessel C, Lippitz K, Weinhage T, Hinze C, Wittkowski H, Holzinger D, Fall N, Grom AA, Gruen N, Foell D.

Arthritis Rheumatol. 2017 Mar 15. doi: 10.1002/art.40099. [Epub ahead of print]

---

Wissenschaftler und Ärzte der Klinik für pädiatrische Rheumatologie und Immunologie der Universitätskinderklinik Münster haben neue Erkenntnisse zum Zusammenspiel verschiedener humoraler und zellulärer Komponenten des Immunsystems gewonnen, die bei Dysregulation zur Entwicklung des Krankheitsbildes der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA) beitragen. Die sJIA ist eine Sonderform des Kinderrheumas mit systemischer Multiorganentzündung, die sich besonders initial als autoinflammatorisches Syndrom präsentiert. Im weiteren Verlauf sind die Patienten durch die Folgen einer chronischen Entzündungsaktivität gefährdet, destruktive Gelenkentzündung zu entwickeln, welche dann eher Züge einer Autoimmunarthritis trägt.

In ihrer Publikation zeigen die Autoren eine deutlich erhöhte Bildung des entzündungsfördernden Zytokins Interleukin 17 (IL-17) durch sogenannte  $\gamma\delta$ T-Zellen. Im Serum klinisch aktiver Patienten sowie in stimulierten Zellen aus Patientenblut konnten erhöhte IL-17-Konzentrationen nachgewiesen werden. Interessanterweise wird diese IL-17-Überproduktion durch eine therapeutische Blockade des Entzündungsfaktors IL-1 $\beta$ , jedoch nicht durch eine IL-6 Rezeptor-Blockade, korrigiert.

Eine erhöhte Bildung von IL-17 durch  $\gamma\delta$ T-Zellen lässt sich vor allem durch Kombination der Entzündungsfaktoren S100A12, IL-18 sowie IL-1 $\beta$  hervorrufen. Genau diese finden sich in stark erhöhten Konzentrationen im Blut von sJIA-Patienten. Im Gegensatz dazu scheinen sJIA-Zellen Interferon gamma (IFN $\gamma$ ) als einen natürlicher Gegenspieler einer IL-17-Produktion nur vermindert zu bilden.

Interessanterweise spiegeln die Daten dieser Patienten-Studie damit unmittelbar Befunde wider, welche unlängst in einem neuen sJIA-Mausmodell postuliert wurden. Hier entwickeln IFN $\gamma$ -defiziente Mäuse klinische Symptome einer sJIA, welche auf IL-17 Überexpression durch  $\gamma\delta$ T Zellen zurückgeht.

Eine Relevanz von IL-17 war für den Krankheitsverlauf der sJIA bislang unklar, eine Überproduktion durch spezifische Patienten-Zellen wurde bisher nicht gezeigt. Zusammenfassend beschreibt die Studie nun erstmals IL-17-Überproduktion durch  $\gamma\delta$ T-Zellen von sJIA-Patienten und postuliert deren Deregulation durch Dysbalancen in spezifischen Entzündungsfaktoren. Gemäß den Studiendaten unterbindet eine IL-1 $\beta$  neutralisierende Therapie die vermehrte Bildung von IL-17 am effektivsten.

---

### Kommentar von:

Christoph Kessel, Universitätskinderklinik Münster

Christoph.Kessel@uni-muenster.de

## Paper of the month, March 2017

Pro-inflammatory cytokine environments can drive IL-17 over-expression by  $\gamma\delta$ T cells in systemic juvenile idiopathic arthritis.

Kessel C, Lippitz K, Weinhage T, Hinze C, Wittkowski H, Holzinger D, Fall N, Grom AA, Gruen N, Foell D.

Arthritis Rheumatol. 2017 Mar 15. doi: 10.1002/art.40099. [Epub ahead of print]

---

Scientists and physicians of the Clinic for Pediatric Rheumatology and Immunology at Münster University Hospital have gained new insights into the interplay of different humoral and cellular components of the immune system, which contribute to the development of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). sJIA is a specific form of childhood arthritis accompanied by systemic multiorgan inflammation, which, particularly upon disease initiation, presents as an auto-inflammatory syndrome. As consequences of chronic inflammatory activity, in the further course of disease, patients are endangered to develop destructive joint inflammation, which then rather resembles autoimmune arthritis.

In their publication the authors show an over-expression of the inflammatory cytokine interleukin 17 (IL-17) by  $\gamma\delta$ T cells. In sera of clinically active patients as well as stimulated cells obtained from patients' blood increased IL-17 concentrations could be detected. Interestingly,  $\gamma\delta$ T-cellular IL-17 over-production is corrected by therapeutic blockade of the inflammatory mediator IL-1 $\beta$ , but not IL-6 receptor blockade.

Increased IL-17 production by  $\gamma\delta$ T cells results particularly upon combination of the inflammatory factors S100A12, IL-18 and IL-1 $\beta$ . These can be detected in highly elevated concentrations in sJIA patients' blood. In contrast, sJIA cells produce only little interferon gamma (IFN $\gamma$ ) as a natural counterpart of IL-17 production.

Interestingly, the data from this patient study directly reflect findings recently postulated in a new sJIA mouse model. Here, IFN $\gamma$ -deficient mice developed clinical sJIA-resembling symptoms, which was due to over-expression of  $\gamma\delta$ T cellular IL-17.

So far, a relevance of IL-17 in the sJIA disease course has been unclear, an overproduction by specific patient cells has not been demonstrated. For the first time, the study now describes IL-17 overproduction by sJIA patients'  $\gamma\delta$ T cells and postulates their deregulation by dysbalances in specific inflammatory factors. According to study data, particularly IL-1 $\beta$  neutralizing therapies abrogated IL-17 expression.

---

### Comment by

Christoph Kessel, Münster University Hospital  
Christoph.Kessel@uni-muenster.de