

## Paper of the month, April 2016

The atypical inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B $\zeta$ , controls macrophage interleukin-10 expression

Hörber S, Hildebrand DG, Lieb WS, Lorscheid S, Hailfinger S, Schulze-Osthoff K, Essmann F.

J Biol Chem. 2016 Jun 10;291(24):12851-61. Epub 2016 Apr 18.

---

Wichtige biologische Prozesse müssen im Körper sehr engmaschig kontrolliert werden, oftmals sind zu geringe und zu starke Aktivität vergleichbar verheerend. Häufig wird Kontrolle erreicht, indem einzelne Proteine gleichzeitig gegenteilige Effekte haben. Der jeweilige Effekt kann sich also in Bezug auf die Stimulation, den Zeitverlauf, den jeweiligen Wirkort oder die betroffene Zelle grundlegend unterscheiden. Diese Art der Kontrolle lässt sich gut an Hand des Immunsystems verstehen. Störungen der Immunantwort können sowohl mit einer verminderten Immunantwort und erhöhter Infektneigung als auch mit Autoimmunität bzw. Autoinflammation einhergehen; nicht selten liegt auch beides vor.

Eine aktuelle Arbeit aus dem AID-Net veranschaulicht dies beispielhaft. I $\kappa$ B $\zeta$  ist ein Transkriptionsfaktor der I $\kappa$ B- Familie, welcher als Co-Regulator im essentiellen NF- $\kappa$ B-Signalweg dient. In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass I $\kappa$ B $\zeta$  für die Sekretion proinflammatorischer Zytokine wichtig ist. Überraschenderweise zeigt die I $\kappa$ B $\zeta$  knockout-Maus einen autoinflammatorischen Phänotyp. Ausgehend von diesem Widerspruch, haben Hörber et al untersucht, ob I $\kappa$ B $\zeta$  auch anti-inflammatorische Zytokine reguliert und ob diese dem klinischen Phänotyp zu Grunde liegen können. Im Fokus stand dabei IL-10, das wahrscheinlich wichtigste anti-inflammatorische Zytokin, dessen Mangel zu schweren angeborenen entzündlichen Darmerkrankungen führt. Im Mausmodell konnte die Gruppe zeigen, dass ein Knockout von I $\kappa$ B $\zeta$  nicht nur zu einem Mangel an proinflammatorische Zytokine sondern in einem deutlich größeren Umfang auch von IL-10 führt. Die dafür zu Grunde liegenden Regulationsmechanismen konnten anschließend in einem zellulären Modell sehr sauber herausgearbeitet werden.

In der Summe zeigt die Arbeit sehr schön, wie antagonisierende Effekte zur engmaschigen Kontrolle wichtiger Prozesse eingesetzt werden. Welcher der widersprüchlichen Effekte letztendlich funktionell überwiegt, zeigt sich nur am Phänotyp des Gesamtorganismus. Dies erklärt die Bedeutung von Tierversuchen, da einzelne Zelllinien diese Komplexität (noch?) nicht abbilden können. Im humanen System helfen uns hier seltene Erkrankungen.

---

Important biological processes need to be controlled very tightly. Both decreased and increased activity can be devastating. Often control is achieved with the help of proteins which simultaneously have opposite effects. Thus the actual impact can differ fundamentally depending on stimulation, time course, the particular site of action, or the affected cell. This type of control can be nicely demonstrated in the immune system. Immune disorders may be associated either with reduced immune response and increased susceptibility to infections or with autoimmunity or autoinflammation; in fact, often patients show both.

A recent paper from the AID-Net provides a good example. I $\kappa$ B $\zeta$  is a transcription factor of the I $\kappa$ B-family which serves as a co-regulator in the important NF- $\kappa$ B pathway. In the past, I $\kappa$ B $\zeta$  has been shown to play an essential role in the secretion of proinflammatory cytokines. Surprisingly, I $\kappa$ B $\zeta$  knockout mice show an autoinflammatory phenotype. Starting from this contradiction, Hörber et al investigated whether I $\kappa$ B $\zeta$  also regulates anti-inflammatory cytokines and whether this can be the reason for the apparent clinical phenotype. They focused on IL-10 - arguably the most important anti-inflammatory cytokine. Its deficiency is a known rare disease leading to severe very early onset inflammatory bowel disease. Working with I $\kappa$ B $\zeta$  mice, the group was able to show that a lack of I $\kappa$ B $\zeta$  leads to both an impaired pro- and anti-inflammatory response. Importantly, the effect on IL-10 was more pronounced than the effect seen in proinflammatory cytokines. This could be confirmed in a cellular model and supported by extensive molecular data.

In summary, the study nicely shows how antagonizing effects are used for tight control of important biological processes. Which of the contradictory effects ultimately predominates, can only be seen by studying the whole organism. This explains the importance of animal experiments since individual cell lines cannot represent that complexity (yet?). In the human system, rare diseases are of vital importance in estimating the net impact of varying individual effects.

Comment by

Dr. Tilmann Schober,  
Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich

[tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)