

Paper of the Quarter – QIII/2024 – [CONNECT-GENERATE](#)

Autoantigen-specific CD4+ T cells acquire an exhausted phenotype and persist in human antigen-specific autoimmune diseases.

Immunity 2024 Oct 8 . [->PubMed-Link<<](#)

Carina Saggau, Petra Bacher, Daniela Esser, Mahdi Rasa, Silja Meise, Nicola Mohr, Nora Kohlstedt, Andreas Hutloff, Sarah-Sophie Schacht, Justina Dargvainiene, Gabriela Rios Martini, Klarissa H. Stürner, Ina Schröder, Robert Markewitz, Johannes Hartl, Maria Hastermann, Ankelien Duchow, Patrick Schindler, Mareike Becker, Carolin Bautista, Judith Gottfreund, Jörn Walter, Julia K. Polansky, Mingxing Yang, Reza Naghavian, Mareike Wendorff, Ev-Marie Schuster, Andreas Dahl, Andreas Petzold, Susanne Reinhardt, Andre Franke, Marek Wieczorek, Lea Henschel, Daniel Berger, Guido Heine, Maika Holtsche, Vivien Häußler, Christian Peters, Enno Schmidt, Simon Fillatreau, Dirk H. Busch, Klaus-Peter Wandinger, Kilian Schober, Roland Martin, Friedemann Paul, Frank Leypoldt, Alexander Scheffold.

Autoimmunität: Immunzellen entgehen Therapie durch ruhenden Zustand

Einem Forschungsteam aus Kiel, Lübeck, Hamburg und Berlin ist es gelungen, die krankmachenden Immunzellen bei Autoimmunerkrankungen genauer zu analysieren. Dabei stellten sie fest, dass diese Zellen teilweise jahrelang in einen ruhenden Zustand wechseln können und dadurch durch Therapien nicht eliminiert werden. Gleichzeitig behalten sie die Fähigkeit, in einen aktiven Zustand überzugehen und Erkrankung wieder anzufachen.

Mithilfe einer von ihnen entwickelten Methode (Antigen-reactive T cell enrichment, ARTE) konnten sie aus der großen Menge verschiedener Immunzellen im Blut gezielt die seltenen autoreaktiven T Zellen anreichern und analysieren, von denen man annimmt, dass sie die Krankheit antreiben. Bisher wurde angenommen, dass diese Zellen bei Autoimmunerkrankungen chronisch aktiviert sind und so die Entzündung antreiben. Das Forschungsteam konnte nun zeigen, dass überraschenderweise ein Teil von ihnen in einem ruhenden Zustand ist, der als "exhausted", also erschöpft, bezeichnet wird, und in diesem Zustand teilweise jahrelang im Blut zirkuliert. Dies wurde in drei verschiedenen organspezifischen Autoimmunerkrankungen gefunden. Die Autoren vermuten, dass die chronische Aktivierung durch die Autoantigene zu einer Art „Notabschaltung“ führt.

Dieser ruhende Zustand führt vermutlich dazu, dass die Zellen Therapien entgehen, die auf die Unterdrückung des überreaktiven Immunsystems abzielen. Werden einige der ruhenden Zellen reaktiviert, vermutlich durch Infektionen oder Umweltfaktoren, können sie den gesamten Krankheitsprozess wieder anschalten. Die Betroffenen durchlaufen einen neuen Krankheitsschub.

Dies würde erklären, warum derzeitige Therapien keinen dauerhaften Schutz vor Rückfällen bieten. Gleichzeitig eröffnen sich neue Ansatzpunkte für gezieltere Therapien, die speziell auf die ruhenden Zellen gerichtet sind und diese eliminieren oder dauerhaft abschalten. Die Beobachtungen und die entwickelten Technologien sind auch wichtig, um die grundlegenden Krankheitsmechanismen bei verschiedenen Arten von Autoimmunerkrankungen besser zu verstehen und sie für präzise Therapien zu nutzen.

Autorin: Carina Saggau

Kontakt: Carina.Saggau@uksh.de

Paper of the Quarter – QIII/2024 – [CONNECT-GENERATE](#)

Autoantigen-specific CD4+ T cells acquire an exhausted phenotype and persist in human antigen-specific autoimmune diseases

Immunity 2024 Oct 8. [>>PubMed-Link<<](#)

Carina Saggau, Petra Bacher, Daniela Esser, Mahdi Rasa, Silja Meise, Nicola Mohr, Nora Kohlstedt, Andreas Hutloff, Sarah-Sophie Schacht, Justina Dargvainiene, Gabriela Rios Martini, Klarissa H. Stürner, Ina Schröder, Robert Markewitz, Johannes Hartl, Maria Hastermann, Ankelien Duchow, Patrick Schindler, Mareike Becker, Carolin Bautista, Judith Gottfreund, Jörn Walter, Julia K. Polansky, Mingxing Yang, Reza Naghavian, Mareike Wendorff, Ev-Marie Schuster, Andreas Dahl, Andreas Petzold, Susanne Reinhardt, Andre Franke, Marek Wieczorek, Lea Henschel, Daniel Berger, Guido Heine, Maïke Holtsche, Vivien Häußler, Christian Peters, Enno Schmidt, Simon Fillatreau, Dirk H. Busch, Klaus-Peter Wandinger, Kilian Schober, Roland Martin, Friedemann Paul, Frank Leypoldt, Alexander Scheffold.

Autoimmunity: Immune cells evade therapy due to exhausted state

A research team from Kiel, Lübeck, Hamburg and Berlin has succeeded in analyzing the pathogenic immune cells in different autoimmune diseases in more detail. They discovered that these cells can sometimes switch to a dormant state for years and are therefore not eliminated by therapies. At the same time, they retain the ability to switch to an active state and rekindle the disease.

Using a method they developed (antigen-reactive T cell enrichment, ARTE), they were able to selectively enrich and analyze the rare autoreactive T cells from the large number of different immune cells in the blood, which are thought to drive the disease. It was previously assumed that these cells are chronically activated in autoimmune diseases and thus drive the inflammation. The research team has now been able to show that, surprisingly, some of them are in a dormant state, known as 'exhausted', and sometimes circulate in the blood in this state for years. This was found in three different organ-specific autoimmune diseases. The authors hypothesize that the chronic activation by the autoantigens leads to a kind of 'emergency shutdown'.

This dormant state presumably means that the cells escape therapies aimed at suppressing the overreactive immune system. If some of the dormant cells are reactivated, presumably by infections or environmental factors, they can switch the entire disease process on again. Those affected experience a new flare-up of the disease.

This would explain why current therapies do not offer lasting protection against relapses. At the same time, new approaches are opening up for more targeted therapies that specifically target the exhausted cells and eliminate or permanently switch them off. The observations and the technologies developed are also important in order to better understand the basic disease mechanisms in various types of autoimmune diseases and to utilize them for precise therapies.

Author: Carina Saggau

Contact: Carina.Saggau@uksh.de