

Pathogen- versus host-derived signals in the regulation of adaptive immunity by dendritic cells

Doctoral Thesis

Author(s):

Kratky, Wolfgang

Publication date:

2011

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-007090524>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

DISS. ETH NO. 20134

**Pathogen- versus Host-Derived Signals in the Regulation
of Adaptive Immunity by Dendritic Cells**

A dissertation submitted to the

ETH ZÜRICH

for the degree of

DOCTOR OF SCIENCES

presented by

WOLFGANG KRATKY

Mag.rer.nat., Karl Franzens University Graz

born August 13, 1982

in Graz, Austria

accepted on recommendation of

Prof. Dr. A. Oxenius (examiner)

Dr. R. Spörri (co-examiner)

Prof. Dr. B. Ludewig (co-examiner)

Zürich, 2011

SUMMARY

Dendritic cells (DCs) are the master regulators of immune responses as they link innate and adaptive immunity. By instructing adaptive immune cells particularly T cells, they are involved immunity to infection, tumor surveillance as well as in self-tolerance. Alarm signals, sensed by DCs upon pathogen infection play an important role in their activation, which is crucial to adequately instruct T cells for long-lasting protection from secondary infection. These signals can derive either directly from the infectious agent itself, or alternatively in an indirect fashion, from host cells which release inflammatory mediators upon pathogen recognition. Inflammatory signals are clearly necessary for the induction of adaptive immunity, however, their relative role in DC activation during the initiation of immune responses is ill-defined. Therefore, the main issue of this thesis was to determine whether inflammation can substitute for direct pattern recognition in T cell priming by DCs. To this end, we conducted a comprehensive analysis of pathogen derived versus inflammatory signals in DC activation and function. We found that inflammation can compensate for direct pathogen recognition in the acquisition of many features of immunogenic DCs. However, despite high migratory potential and expression of factors associated with T cell priming, DCs activated exclusively by inflammatory mediators failed to generate a functional pool of effector T cell populations. The primed T cells were highly defective in terms of survival and effector function and consequently failed to protect mice from a tumor challenge. With our findings, we designed a novel immunotherapy, aiming to induce T cell tolerance. By inducing indirect activation of antigen-targeted CD8 α ⁺DCs *in situ*, we successfully activated naive CD8⁺ T cells in an antigen specific manner and rendered them hypo-responsive to secondary antigen re-encounter.

Thus, our data have important practical implications for the design of vaccines and immunotherapies. They suggest that microbial stimuli rather than cytokine cocktails should be used for *in vivo* or *in vitro* conditioning of antigen presenting cells to elicit protective T cell responses. Moreover, adjuvants should be carefully chosen to trigger the relevant pattern recognition receptors in antigen presenting cells. Finally, we report a novel approach to induce antigen specific T cell tolerance which has practical implications in the design of therapies for T cell mediated autoimmune diseases.

ZUSAMMENFASSUNG

Als Schnittstelle zwischen angeborenem und adaptivem Immunsystem spielen Dendritische Zellen (DCs) eine zentrale Rolle im Immunsystem höherer Organismen. Sie instruieren Zellen des adaptiven Immunsystems, insbesondere T Zellen und sind damit in zahlreichen Funktionen des Immunsystems involviert. Diese beinhalten zum Beispiel die Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz, Tumorbekämpfung und die Eliminierung von Krankheitserregern während Infektionen. Während einer Infektion erkennen DCs eine Reihe von Alarmsignalen, die essentiell für ihre Aktivierung sind. Letzteres wiederum ist eine Voraussetzung für die Ausbildung einer T Zell Antwort. T Zellen wiederum sind für die Entwicklung einer hochspezifischen und langanhaltenden Immunität gegen Neu-Infektion verantwortlich. Die Signale, die zur DC Aktivierung führen, können einerseits mikrobielle Strukturmodule sein, die vom Pathogen stammen. Andererseits können auch andere Zellen des Körpers während der Infektion DC-Aktivierungssignale freisetzen. Die letztere, indirekte Art der Aktivierung geschieht über die Entzündungsreaktion, die nach Infektion von Körperzellen initiiert wird. Obwohl man weiß, dass Entzündungs-Mediatoren generell unabdingbar für die Ausbildung von adaptiven Immunantworten sind, ist deren exakter Beitrag zur DC Aktivierung noch nicht völlig klar. Daher versuchen wir in dieser Arbeit zu ergründen, ob Entzündungs-Mediatoren zur Aktivierung von DCs ausreichen, um funktionelle T Zell Antworten zu induzieren. In einer umfassenden vergleichenden Studie analysierten wir den Einfluss von Pathogen-assoziierten Strukturmodulen beziehungsweise Entzündungs-Mediatoren auf die Aktivierung und Funktion von DCs. Unsere Studie ergab, dass DCs, die Aktivierungssignale nur durch Entzündungsstoffe in ihrer Umgebung erhalten, eine Reihe von phänotypischen Veränderungen durchlaufen. Trotz der Expression von Molekülen die zur Interaktion mit T Zellen nötig sind, und der Fähigkeit dieser DCs, in sekundäre lymphatische Organe zu migrieren, sind sie nicht fähig, eine produktive antigen-spezifische T Zell Antwort zu initiieren. Die aktivierten T Zellen sind nicht funktionell, haben reduziertes Überlebenspotential und sind folglich nicht im Stande, Krebszellen zu eliminieren. Wir nutzten die Erkenntnisse dieser Studie zur Entwicklung einer neuartigen Immuntherapie mit dem Ziel, antigen-spezifische T Zell Toleranz zu etablieren. Diese Therapie, basierend auf indirekter Aktivierung von Antigen präsentierenden $CD8\alpha^+$ DCs, führte tatsächlich zur Tolerisierung von Antigen-spezifischen $CD8^+$ T Zellen. Unsere Ergebnisse liefern wichtige Erkenntnisse für zukünftige Entwicklung von Impfstoffen und Immuntherapien.

Unsere Resultate implizieren, dass für die *in vitro* und *in vivo* Konditionierung von DCs im Zuge von Immuntherapien (z.B. für Krebstherapie) Entzündungs-Mediatoren wie Zytokine (im Gegensatz zu mikrobiellen Stimuli) eher ungeeignet sind. Ausserdem sollten Adjuvantien, die Impfstoffen zur Verstärkung der Immunantwort zugesetzt werden, dem Expressionsmuster der Pathogen-Erkennungsrezeptoren die auf den Antigen-präsentierenden Zellen, sorgfältig angepasst werden. Aus unseren Erkenntnissen konnten wir einen neuartigen Ansatz entwickeln, der antigen-spezifische Toleranz induziert, was für die Entwicklung neuartiger Therapien für T Zell basierte Auto-Immunantworten eine wichtige Rolle spielen könnte.