



Doctoral Thesis

## IL-17-mediated antifungal responses

**Author(s):**

Bär-Grundmann, Eva

**Publication Date:**

2013

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010085610> →

**Rights / License:**

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

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS ETH NO. 21539

# IL-17-mediated antifungal responses

A dissertation submitted to the

**ETH Zurich**

for the degree of

**Doctor of Sciences**

presented by

**Eva Bär-Grundmann**

Dipl. Biochemistry  
University of Greifswald, Germany

Born December 29th, 1984  
in Berlin, Germany

accepted by the committee

Professor Doctor Salomé LeibundGut-Landmann (examiner)

Professor Doctor Burkhard Ludewig (co-examiner)

Professor Doctor Christian Münz (co-examiner)

2013

## English Summary

Fungal pathogens have emerged as a major cause of mucosal and systemic infections in humans, particularly in immunocompromised patients. The majority of fungal diseases are caused by the opportunistic pathogen *Candida albicans*. As healthy individuals are symptomless colonized by *C. albicans* at least once during their life span, we sought to understand how the immune system limits fungal invasion and disease development. A hallmark of the host response against fungal infections is the induction of the pro-inflammatory cytokine IL-17. IL-17 is essential for host protection against *C. albicans* at mucosal sites where it regulates neutrophil recruitment and the expression of antimicrobial compounds. The cellular source can be innate lymphoid cells, NKT cells,  $\gamma\delta$  T cells, neutrophils or T cells.

Individuals, who have defects in the IL-17 pathway experience frequently fungal infections at mucosal sites. However little is known about their role during systemic fungal infections, the fourth most common cause of sepsis. Thus, we were interested if *C. albicans* specific IL-17 producing T cells can protect from systemic candidiasis. We identified a *C. albicans* derived T cell epitope pALS, which is recognized by a large fraction of *C. albicans* experienced CD4 T cells. Our vaccination approaches show that pALS primed T cells confer long-term protection from invasive candidiasis only when they were instructed to produce IL-17.

Interestingly, animals with IL-17 deficiencies already show high vulnerability to systemic candidiasis at early infection time points. Therefore we sought to understand how IL-17 impacts on the protection during the acute phase of the disease. Surprisingly, we could not identify an IL-17 producing cellular source nor could we assign a role to IL-17 during the acute phase of the infection. Instead, we showed that IL-17 has an unanticipated role as it impacts on the functional development of NK cells.

During NK cell maturation the IL-17 receptor is transiently expressed on the stage of NK cell progenitors and premature NK cells and steady-state IL-17 signals are presumably involved in conditioning of NK cells. During invasive candidiasis we could show that NK cells produce GM-CSF, which is essential for neutrophil survival and activity. NK cells are instructed to secrete GM-CSF by dendritic cells in a Syk dependent manner. Syk, a kinase, signals downstream of several fungal pattern recognition receptors. Thus, we show that pattern recognition signaling, in this case C-type lectin signaling, renders dendritic cells competent to instruct the innate immune response. Together, our data provide evidence for a novel defense strategy against systemic fungal infections involving

DCs, NK cells and neutrophils. Furthermore, we identified a novel and unprecedented role of the IL-17 pathway in the systemic immune system.

In contrast to the situation in mucocutaneous tissues, where IL-17 is induced promptly in response to infection and directly acts on neutrophil recruitment and function, the impact of IL-17 on the systemic immune system is indirect and independent of an acute infectious or inflammatory insult. While the latter provides a new basis for understanding the underlying mechanism of antifungal defense against systemic candidiasis, it also provides new insights into how IL-17-deficiency may be linked to many other infectious and neoplastic diseases.

## Deutsche Zusammenfassung

Pilzpathogene gelten als wichtige Verursacher systemischer Infektionen und Erkrankungen von mukosalen Geweben beim Menschen, wobei Patienten mit Immundefizienz besonders anfällig sind. Die Mehrzahl der Pilzkrankheiten wird durch den opportunistischen Erreger *Candida albicans* verursacht. Gesunde Individuen werden für gewöhnlich mindestens einmal während ihrer Lebensdauer symptomlos von *C. albicans* besiedelt. Daher war es unser Ziel, Immunmechanismen zu identifizieren, welche die Pilzinvasion und Krankheitsentwicklung verhindern.

Die Induktion des pro-inflammatorischen Zytokins IL-17 ist charakteristisch für Pilzinfektionen. Besonders das mukosale Gewebe des Wirtes wird von IL-17 geschützt. Dort reguliert es Neutrophilrekrutierung und die Expression von antimikrobiellen Wirkstoffen. Angeborene lymphoide Zellen, NKT,  $\gamma\delta$  T-Zellen, Neutrophile und T-Zellen gelten als zelluläre Quellen für IL-17. Patienten mit Mutationen in der Induktions- und Signalkaskade dieses Zytokins sind stark anfällig für Pilzinfektionen besonders auf mukosalen Geweben. Unklar jedoch ist die Rolle von IL-17 während der systemischen Candidose, welche die vierthäufigste Ursache für Sepsis ist. Deshalb wollten wir testen, ob *C. albicans*-spezifische, IL-17 produzierende T-Zellen protektiv während einer systemischen *C. albicans* Infektion wirken können. Wir konnten das *C. albicans*-spezifische T-Zell-Epitop pALS identifizieren, welches von einem Grossteil *C. albicans*-aktivierter CD4 T-Zellen gebunden wird. Unsere Immunisierungsexperimente zeigten, dass pALS spezifische T-Zellen nur dann Langzeitschutz während invasiver Candidose gewährleisten, wenn sie IL-17 sekretieren. Tiere mit genetischen Defekten im IL-17 Signalweg sind bereits stark anfällig gegenüber systemischer Candidose zu frühen Infektionszeitpunkten.

Daher wollten wir die Relevanz von IL-17 während des akuten Krankheitsverlaufs analysieren. Überraschenderweise konnten wir weder eine zelluläre Quelle identifizieren, die IL-17 während der Infektion produziert, noch IL-17 eine Funktion während der akuten Phase der Infektion zu ordnen. Stattdessen konnten wir zeigen, dass IL-17 eine weitere unerwartete Rolle in der funktionalen Entwicklung von NK-Zellen spielt. Der IL-17 - Rezeptor ist während der Entwicklung der NK-Zellen transient auf NK-Zellvorstufen und unreifen NK-Zellen expremiert. Vermutlich stimulieren IL-17-Signale während der NK-Zell-Reifung die Entwicklung von funktionsfähigen NK-Zellen. NK-Zellen haben eine wichtige Rolle während invasiver Candidose: sie sekretieren GM-CSF, welches essentiell für das Überleben und die Aktivität von Neutrophilen ist. Die NK-Zellaktivierung ist wiederum abhängig von Dendritischen Zellen (DCs). Diese regulieren Syk-abhängig die

GM-CSF-Produktion der NK-Zellen. Syk ist eine Kinase, welche mitunter Signale unter C-Typ-Lektin-Rezeptoren vermittelt. Daraus konnten wir schlussfolgern, dass „Pattern Recognition“-Rezeptoren, wie in diesem Fall C-Typ-Lektin-Rezeptoren, auf DCs in der Lage sind, die angeborene Immunantwort zu instruieren. Zusammenfassend liefern unsere Daten Beweise für eine neue Abwehrstrategie gegen systemische Pilzerkrankungen, welche DCs, NK-Zellen und Neutrophile involviert. Des Weiteren konnten wir IL-17 eine neue Funktion zuordnen: im Gegensatz zu der Situation in mukosalen Gewebe, in welcher IL-17 umgehend als Reaktion auf eine Infektion induziert wird und direkt auf die Neutrophilrekrutierung und Funktion wirkt, ist die Auswirkungen von IL-17 auf das systemische Immunsystem indirekt und unabhängig von einem akuten infektiösen oder entzündlichen Stresssignal. Letzteres stellt nicht nur einen neuen Mechanismus zur anti-mykotischen Verteidigung gegen systemische Candidose dar, sondern bietet auch neue Möglichkeiten, in welchen die IL-17-Insuffizienz mit vielen anderen Infektions- und Tumorerkrankungen verknüpft werden kann.