

Summary

The immunoregulatory cytokine interleukin-10 (IL-10) has been shown to suppress T cell-mediated immune responses. Due to its anti-inflammatory ability, IL-10 has been reported to limit virus-specific immune responses during several infections, e.g. with influenza virus, herpes simplex virus, or murine cytomegalovirus. Abolishing IL-10 activity may lead to restoration of an effective immune response. A potential downside of such therapeutic approaches would be promoting overshooting immune reactions by unleashing virus-specific effector cells.

The complementary question, whether IL-10 is also involved in limiting the collateral damage of vigorous T cell responses has not been addressed yet. We report here that the particularly strong virus-specific immune response during acute primary infection of mice with the lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) is significantly further increased in IL-10-deficient mice. This leads to exacerbated immunopathology in select organs, ranging from transient local swelling up to enhanced mortality. Remarkably, LCMV-induced T cell-mediated hepatitis is not affected by endogenous IL-10.

The alleviating effect of IL-10 on LCMV-induced immunopathology was found to be operative in delayed type hypersensitivity footpad swelling reaction and in debilitating meningitis in mice of both the C57BL/6 and the BALB/c strain. These strains are prototypic counter-poles for genetically imprinted type 1- or type 2-biased T cell-mediated immune responses against various infectious pathogens. However, during acute LCMV infection neither the systemic cytokine patterns nor the impact of IL-10 on LCMV-induced immunopathology differed conspicuously between these two strains of mice.

This study documents a physiological role of IL-10 in regulating a balanced T cell response and in limiting immunopathological damage.

Zusammenfassung

Das immunregulatorische Zytokin Interleukin-10 (IL-10) unterdrückt T Zell-vermittelte Immunantworten. Angesichts seiner anti-inflammatorischen Wirkung, ist IL-10 daran beteiligt, spezifische Immunreaktionen gegen verschiedene Viren, z.B. Influenza Virus, Herpes Simplex Virus, oder murines Zytomegalievirus, zu begrenzen. Die Neutralisation der Wirkung von IL-10 kann primär dazu führen, die effektiven Immunantworten wieder herzustellen. Ein möglicher Nachteil solcher therapeutischen Ansätze wären überschießende Immunreaktionen, durch enthemmte virus-spezifische Effektorzellen.

Die komplementäre Frage, ob IL-10 an der Begrenzung der durch heftige T Zellantworten ausgelösten Kollateralschäden beteiligt ist, wurde bisher nicht untersucht. Diese Arbeit berichtet, dass die besonders starke virus-spezifische Immunantwort in akut mit dem Lymphozytäre Choriomeningitis Virus (LCMV) infizierten IL-10-defizienten Mäusen signifikant erhöht ist. Dies führt in ausgewählten Organen zur exazerbierten Immunpathologie, die von einer vorübergehenden lokalen Schwellung bis hin zu erhöhter Mortalität reicht. Bemerkenswerterweise hat endogenes IL-10 hierbei keinen Einfluss auf die LCMV-induzierte, T Zell-vermittelte Hepatitis.

Der mildernde Einfluss von IL-10 auf die LCMV-induzierte Immunpathologie wurde bei der Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ in der Fußsohle und der lebensbedrohlichen Choriomeningitis in Mäusen des C57BL/6- und BALB/c-Stammes beobachtet. Diese Mausstämmen sind prototypische Gegenpole für genetisch bedingte Typ 1- oder Typ 2-betonte T Zell-vermittelte Immunantworten gegen verschiedene Infektionserreger. Bei der akuten LCMV-Infektion hingegen, konnten allerdings keine auffälligen Unterschiede des systemischen Zytokinmusters oder des Einflusses von IL-10 auf die LCMV-induzierte Immunpathologie in diesen zwei Mausstämmen beobachtet werden.

Diese Arbeit zeigt eine physiologische Rolle von IL-10 bei der Regulation einer antiviralen T Zellantwort und bei der Begrenzung von immunpathologischen Schäden.