

Projekt 14: Modulation der anti-parasitären Immunantwort durch chemosensorische Rezeptoren im Darm (Projektleiter: Prof. Dr. Irmgard Förster und PD Dr. Heike Weighardt)

Die praktische Durchführung dieses Projektes erfolgt am Life & Medical Sciences (LIMES) Institut der Universität Bonn (www.limes-institut-bonn.de).

Stand der Forschung:

Die Wahrnehmung von Umweltreizen durch chemosensorische Rezeptoren ist essentiell für das Überleben von Organismen. Solche Rezeptoren sind nicht nur in der Nase oder der Mundschleimhaut vorhanden, sie befinden sich auch im Darmepithel, wo sie oft bittere Substanzen aus Nahrungsmitteln, Toxine, aber auch Bestandteile von Pathogenen detektieren können. Als Reaktion auf Antigene von Helminthen wird eine Typ II Immunreaktion eingeleitet, um diese Pathogene zu bekämpfen. Der Arylhydrocarbonrezeptor (AhR), ein ligandenaktivierter Transkriptionsfaktor, ist ebenfalls ein Sensor für Umwelttoxine und Nahrungsmittelbestandteile. Er reguliert nicht nur die Immunhomöostase im Darm, sondern ist auch an der Immunantwort gegen Pathogene im Darm beteiligt. Der AhR wird über einen Feedback-Mechanismus durch den AhR-Repressor (AhRR) reguliert, der jedoch auch noch andere Funktionen wahrnehmen kann.

Eigene Vorarbeiten:

Wir konnten zeigen, dass der AhRR ebenfalls an der Regulation intestinaler Entzündungsreaktionen und Infektionen beteiligt ist. AhRR-defiziente Mäuse entwickeln im Modell der DSS-induzierten Colitis eine verstärkte Entzündungsreaktion, ähnlich wie AhR-defiziente Mäuse. Sie weisen ebenfalls eine verstärkte Empfindlichkeit gegenüber Infektionen durch *T. gondii* auf, was durch eine erhöhte Interferon-gamma Produktion im Darm und möglicherweise durch eine verstärkte T Zell-Antwort verursacht wird. Unsere Arbeitsgruppe hat umfangreiche Erfahrung in der Generierung und Analyse genetisch veränderter Mausmodelle, der Anwendung der CRISPR/Cas9 Technologie in vitro und in vivo, sowie Erfahrung mit der Generierung von Organoiden.

Ziel des Projektes:

In diesem Projekt wollen wir analysieren, welche Rolle das AhR/AhRR-System bei der durch Geschmacksrezeptoren ausgelösten Immunreaktion im Darm spielt. Für diese Untersuchungen sollen intestinale Organoide („Mini-guts“) generiert werden und die Induktion von Pathogen-spezifischen Immunreaktionen nach Stimulation mit Helminthenantigenen und AhR-Liganden oder genetischer Inaktivierung des AhR und AhRR analysiert werden.

Arbeitsprogramm:

Im ersten Teil des Projekts soll die Generierung intestinaler Organoide aus murinen intestinalen Dünndarmkrypten etabliert werden und diese mit Immunzellen kokultiviert werden, um den Crosstalk des Darmepithels mit dem Immunsystem untersuchen zu können. Ebenso soll etabliert werden, intestinale Stammzellen mittels CRISPR/Cas9 zu verändern, um genetisch modifizierte Organoide zu generieren. Mit Hilfe dieser Systeme soll dann der Einfluss von AhR-Liganden auf die Expression und Funktion von Geschmacksrezeptoren und die Induktion von Typ II Immunität untersucht werden.