OPTISCHE MIKROSKOPIE MIT HOHEM MOLEKULAREN INFORMATIONSGEHALT FÜR DIE DECODIERUNG VON HUMANEN IMMUNZELLINTERAKTIONEN BEI GESUNDEN UND BEI ALLERGISCHEN ERKRANKUNGEN



Projektträger:
Institute of Science and Technology Austria (IST Austria)

Wissenschaftliche Leitung:
Johann Georg Danzl

Weitere beteiligte Einrichtungen:
Universitätsklinikum St.Pölten
Universitätsklinikum St.Pölten

Forschungsfeld:
Optische Bildgebung / Immunologie

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS18-022

Projektbeginn: 01. Dezember 2019

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / laufend

Fördersumme: € 300.000,00

Kurzzusammenfassung:
Allergische Erkrankungen stellen eine große klinische Belastung in Niederösterreich und weltweit dar. Lebensmittelallergien im Besonderen sind eine steigende Ursache von Morbidität und können bis hin zu lebensbedrohlichem anaphylaktischen Schock führen. 4-8% der Kinder unter 4 Jahren machen derartige IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen durch, wobei Erdnuss-Allergene die häufigsten Auslöser sind.
Im Zuge dieses Projekts planen wir, die zelluläre Organisation des humanen Immunsystems zu beleuchten. In unserem interdisziplinären Konsortium stellt die Gruppe von Dr. Danzl am IST Austria modernste Mikroskopieverfahren und Dr. Boyd (Stanford) immunologische Expertise zur Verfügung, während unsere klinischen Partner Dr. Maieron und Dr. Sprinzl (St. Pölten) optimal präservierte Patientenproben zur Verfügung stellen und die Verbindung zur klinischen Anwendung herstellen.
Wir werden moderne optische Mikroskopieverfahren adaptieren, um das Transkriptionsprofil auf Einzelzellebene im nativen Gewebekontext zu analysieren. Hierdurch werden wir unterschiedliche Zelltypen, ihre Aktivierungszustände und im Besonderen ihre Lagebeziehungen und Interaktionen darstellen können. Dies erlaubt die Charakterisierung zellulärer Mikroumgebungen und spezifischer „Gewebenischen“, basierend auf der gleichzeitigen Analyse von hunderten bis tausenden verschiedener mRNAs durch multiplex RNA Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung. Weiters werden wir eine Methodik etablieren, um Dutzende verschiedener Proteine gleichzeitig abzubilden, um ebenfalls die räumlichen Lagebeziehungen von Immun- und sonstigen Gewebszellen zu erschließen.
Anfangs werden bekannte Organisationsprinzipien von lymphatischem Gewebe in Tonsillen und Peyer-Plaques rekapituliert, um in weiterer Folge durch multiplex Bildgebung neue Information zu noch unbekannten, Zelltyp-spezifischen „Interaktomen“ und Gewebenischen zu gewinnen.
Analyse der Mikroumgebung von Lymphozyten und Effektorzellen des Mukosa-assoziierten Immunsystems im Gastrointestinal (GI)-Trakt wird es erlauben, spezifische Unterschiede in der Mikroumgebung von IgE-produzierenden B-zellen und jenen, die andere, potentiell protektive Isotypen wie z.B. IgA oder IgG4 exprimieren, zu charakterisieren.
Wir werden unsere Analysemethoden in einer Stanford-basierten klinischen Studie zu Erdnussallergie anwenden. Wir gehen davon aus, dass neben der Zahl und Lage von spezifischen Isotyp-produzierenden B-Zellen in allergischen Patienten auch deren Mikroumgebung als wesentlicher Treiber des Krankheitsgeschehens wirkt. Durch multiplex Einzelzellanalysen von GI-Biopsien, die vor und nach oraler Immunotherapie am selben Patienten entnommen wurden, werden wir die spezifischen

Veränderungen der Gewebsmikroarchitektur evaluieren. Durch Auswertung des Therapieansprechens planen wir, multi-Parameter Biopsie-Biomarker als Grundlage für personalisierte Immuntherapie zu definieren.

Schlüsselbegriffe:
Optical imaging, microscopy, super-resolution imaging, single-cell analysis, pathology, food allergy