

Arbeitstitel: Characterisation of antigen-specific regulatory T cells directed against intestinal microbiota in Crohns Disease patients

Betreuer/in und Ansprechpartner/in:

Alexander Scheffold, Charité (klin. Koop. mit Britta Siegmund)
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Mitte
CC12: Innere Medizin und Dermatologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin

Hintergrundinformation/Projektbeschreibung: Wir haben im Projekt A1 des SFB 633 damit begonnen Antigen-spezifische T-Zellen gegen verschiedene intestinale Mikrobiota zu charakterisieren. Dabei konnten wir feststellen, dass in einer Subgruppe von Patienten eine erhöhte Frequenz Mikrobiota-spezifischer T-Zellen im Blut nachgewiesen werden kann. Zudem ist das Zytokinmuster der spezifischen T-Zellen in CD Patienten verändert, wobei die Veränderungen keinem uniformen Muster folgen, sondern für jeden Keim spezifisch zu sein scheinen. Zudem haben wir begonnen regulatorische T-Zellen (Treg) gegen intestinale Mikrobiota nachzuweisen und zu charakterisieren. Damit ist uns erstmals die Möglichkeit gegeben, direkt protektive und potentiell pathologische T-Zellen, die gegen bestimmte Mikroben gerichtet sind, nachzuweisen. Die Diversität der beobachteten T-Zellphänotypen zeigt, dass durch differenzierte Untersuchungen der Antigen-spezifischen T-Zellantworten möglicherweise bessere diagnostische und prognostische Aussagen getroffen werden können. Transfers mit *in vitro* expandierten Mikrobiota-spezifischen Treg stellen zudem eine potentielle Therapieoption für chronisch entzündliche Darmerkrankungen dar.

In diesem Projekt sollen diese Arbeiten daher erweitert werden und vor allem untersucht werden, gegen welche Mikroben regulatorische T-Zellen nachweisbar sind, wie deren Phänotyp charakterisiert ist und welche Veränderungen in Morbus Crohn Patienten induziert sind:

1. Multiparameteranalyse von T-Zellen (Tcon und Treg) spezifisch für intestinale Mikrobiota (Auswahl) aus Blut von Gesunden und CD Patienten (12 Farben FACS ist etabliert).
2. Identifizierung von intestinalen Mikrobiota, die besonders effektiv Treg induzieren.[Antigen-Lysate verschiedener Kandidaten sind vorhanden (Koop Heimesaat/Bereswil)]
3. Vergleichende Charakterisierung der induzierten Treg in Gesunden und CD Patienten und Abgleich mit klinischen Krankheitsparametern, um festzustellen, ob bestimmte T-Zellmuster (Spezifität, Frequenz, Funktionalität) mit Krankheitsverlauf korrelieren und möglicherweise diagnostischen oder prognostischen Nutzen besitzen.
4. Isolierung und Expansion von Mikrobiota-spezifischen Treg, Charakterisierung des Phänotyps, Treg Stabilität (Foxp3, Helios, TSDR Demethylierung), als Vorarbeit für eine mögliche Antigen-spezifische Treg Therapie.

PS: Ethikantrag ist vorhanden. Kooperation mit Gastroenterologie (Siegmund/Maul) ist etabliert.