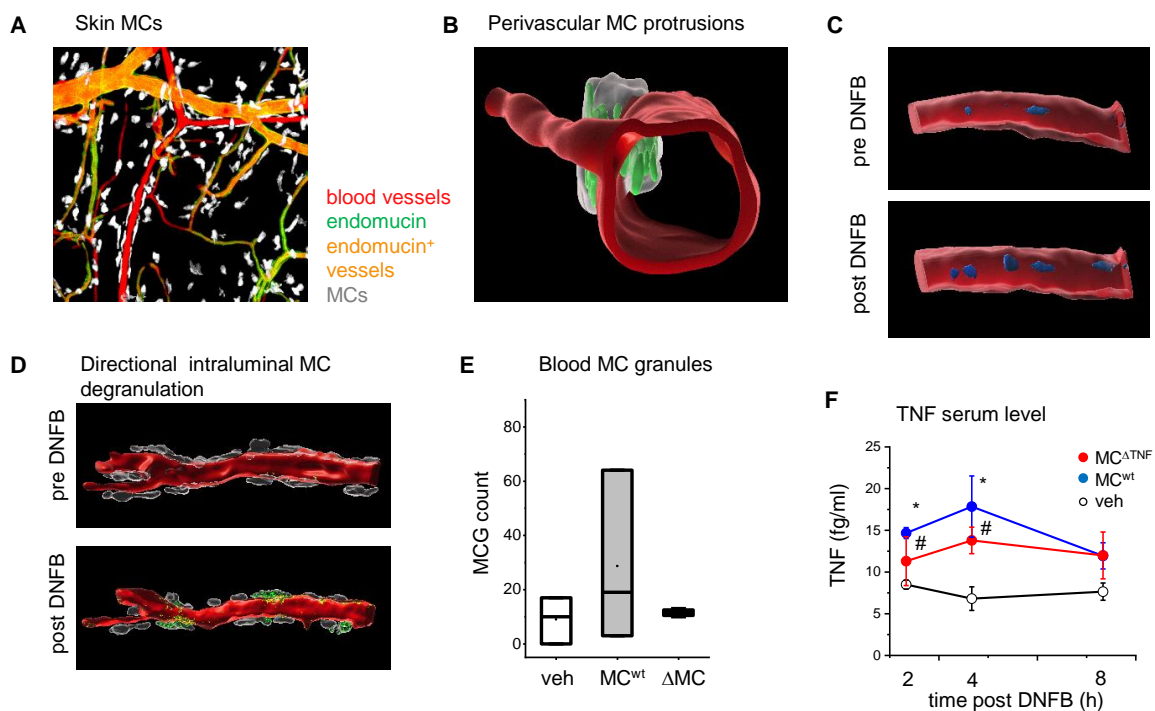


## 2 Experimentelle Promotionsprojekte im Bereich Immunologie

### Arbeitsgruppe Dudeck, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie

Die Arbeitsgruppe Immunregulation (AG Dudeck) im Institut für Molekulare und Klinische Immunologie bietet aktuelle Forschungsprojekte für eine experimentelle medizinische Dissertation.

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Rolle von Mastzellen bei der angeborenen und adaptiven Immunantwort. Mastzellen sind gewebsständige Immunzellen, die vor allem in Grenzflächen des Körpers zur Umgebung, wie z.B. in der Haut, zahlreich vorkommen. Mastzellen sind als Effektorzellen der IgE-abhängigen allergischen Reaktion (Typ I Allergie) bekannt, die im schlimmsten Fall, dem anaphylaktischen Schock, sogar tödlich verlaufen kann. Des Weiteren sind Mastzellen aber auch wichtig bei der Induktion der angeborenen Immunantwort, so zum Beispiel für die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten. In einem unserer aktuellen Forschungsprojekte haben wir gezeigt, dass die Freisetzung von TNF durch Mastzellen essentiell für die Einwanderung von Neutrophilen in entzündetes Gewebe ist. Erstaunlicherweise wirkt allerdings das TNF, das von den Mastzellen in der Peripherie freigesetzt wird, direkt auf die im Blutstrom zirkulierenden Neutrophilen. Diesen Effekt ermöglichen Mastzellen dadurch, dass sie sich bei Entzündungsprozessen direkt an die Blutgefäße anlagern und Zugänge durch das Endothel schaffen (Abbildung 1, Dudeck et al. *Immunity* 2021). Somit degranulieren Mastzellen direkt in den Blutstrom, geben ihre entzündungsfördernden Mediatoren wie Zytokine direkt in den Blutkreislauf ab und fördern so nicht nur die lokale Entzündung, sondern induzieren auch systemische Effekte auf entfernte Organe, wie Leber, Milz oder Knochenmark, ein Mechanismus der maßgeblich für das anaphylaktische Schocksyndrom sein kann.

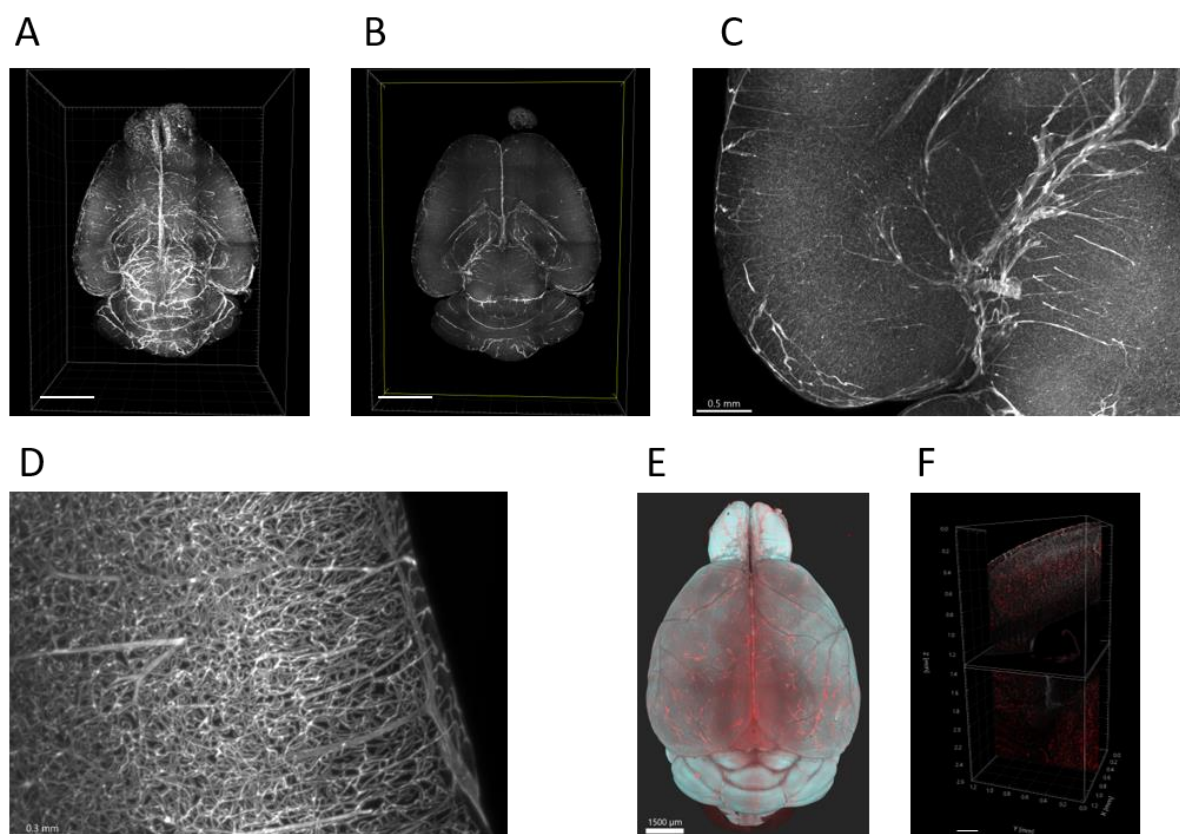


**Abbildung 1. Gerichtete Degranulation perivaskulärer Mastzellen in den Blutstrom.** (A) Die intravitale 2-PM zeigt eine homogene Verteilung von Haut-MZ mit einer Fraktion perivaskulärer MZ, insbesondere an Arteriolen (Endomucin, rot). (B/C) Perivaskuläre MZ bilden Granula-reiche intraluminale Ausläufer aus, die in Zahl und Größe nach Inflammation zunehmen. (D) Die i.v. Injektion von fluorochrom-konjugiertem Avidin zeigt die intraluminale Degranulation von MZ-Granula (MCG) nach DNFB (intraluminale MCG-gelb; extravaskuläre MCG-grün). (E) Quantifizierung von MC-Granula im Vollblut in MZ-kompetenten (MC<sup>wt</sup>) aber nicht in MZ-defizienten Tieren ( $\Delta$ MC). (F) Die intraluminale MZ-Degranulation stellt eine schnelle Anreicherung von TNF im Blut sicher.

Basierend auf diesen Befunden wollen wir zwei Forschungsprojekte verfolgen.

### Projekt 1: „Relevanz des Mastzell-IL6 in lokalen und systemischen Entzündungsreaktionen“

Das Zytokin IL-6 ist eines der potentesten Entzündungstreiber, spielt eine maßgebliche Rolle bei der Induktion von Akute-Phase Proteinen und Fieber und wird in großen Mengen von Mastzellen freigesetzt. Die Relevanz des durch Mastzellen freigesetzten IL-6 in lokalen Entzündungsprozessen und insbesondere in der systemischen Kommunikation ist wenig bekannt. Hierbei untersuchen wir in einem Mausmodell der Kontaktallergie die Relevanz des Mastzell-IL6 in der Hautentzündung, der Mobilisierung von Immunzellen aus Knochenmark und Milz und der nachfolgenden Myelopoese. Folgende Methoden kommen hierbei zur Anwendung: Durchflusszytometrie, ELISA und bead-basierte Multiplex-Analysen, mikroskopische Untersuchungen, Zellkulturarbeiten.



**Abbildung 2: Etablierung des Gewebe-Clearing und Light-Sheet-Mikroskopie.**

(A-D) Cleared mouse brain, female, clearing method: SHANEL (modified), staining: lectinDyLight594+anti-CD31AF594 i.v., 4x objective, stitched using Imapis stitcher. (A) Imapis volume rendering: maximum intensity projection (MIP), scale bar 2mm. (B) Imapis ortho slicer: horizontal section 1 mm, scale bar 2mm. (C) Close-up view, scale bar 0.5mm. (D) right cortical region - horizontal view, scale bar 0.3mm. (E-F) Adult female mouse brain, Clearing method: vDisco, staining: lectinDyLight594 - rot, TOPRO-1 iodide (nuclei) – cyan (E)/grau (F). (E) 2x1.6x ZoomBody setup, stitched using Imapis stitcher, top view. (F) right choroid plexus inside the right ventricle, below the brain cortex, 12x objective, Imapis slicer, scale bar 0.2mm.

## **Projekt 2: „Untersuchung der Lokalisation, Akkumulation und Aktivierung perivaskulärer Mastzellen in verschiedenen Immunorganen“**

In der Haut sind Mastzellen insbesondere an Blutgefäßen lokalisiert und sogar in der Lage, in den Blutstrom zu degranulieren. Es ist bisher nicht bekannt, in wieweit dies auch in anderen Organen, wie Knochenmark, Milz, Lymphknoten, Lunge etc. der Fall ist, und ob Mastzellen dort in der Lage sind auf Blutkomponenten zu reagieren und so Entzündungsreaktionen systemisch auszubreiten.

Mit Hilfe der innovativen und in der FME neu zu etablierenden Methode des Gewebeclearings mit nachfolgender Lichtblatt-Mikroskopie (Abbildung 2) möchten wir die Lokalisation der perivaskulären Mastzellen in verschiedenen Organen im physiologischen Zustand nachweisen, sowie deren Akkumulation und Aktivierung durch lokale und systemische Mediatoren im Verlauf von Entzündungsreaktionen untersuchen.

Wir suchen engagierte Medizinstudenten, die sich für die komplexen Abläufe der Immunabwehr begeistern lassen. Beide Projekte werden in enger Zusammenarbeit miteinander, mit anderen Projekten der AG Dudeck sowie in Kooperation mit anderen Forschungsgruppen durchgeführt.

Eine Assoziation an das GRK2408 (<http://grk2408.ovgu.de/>), sowie die Beantragung eines Promotionsstipendiums ist möglich.

Bei Interesse und/oder Fragen wenden Sie sich bitte an:

Prof. Dr. Anne Dudeck

AG Immunregulation

Institut für Klinische und Molekulare Immunologie

Tel. 0391/6715382

e-mail: [anne.dudeck@med.ovgu.de](mailto:anne.dudeck@med.ovgu.de)