

# IN VIVO VISUALIZING THE DYNAMICS OF CYTOKINE-TARGET- ING CELLS

**Dr Mei Li**  
(Strasbourg),  
**Dr Jianying Yang**  
(Freiburg)  
Joint Research Group



Die Funktionsweise unseres Immunsystems ist kompliziert: Viele verschiedene Arten von Zellen und Molekülen arbeiten zusammen, um unterschiedliche Krankheitserreger zu bekämpfen und Infektionen zu vermeiden – normalerweise. Aber es gibt auch Fälle, in denen das Immunsystem für den eigenen Körper zum Problem wird, zum Beispiel wenn es in einer allergischen Reaktion eigentlich harmlose Stoffe wie Pollen oder bestimmte Lebensmittel bekämpft.

Dr. Mei Li, Biologin am Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC) der Universität Strasbourg untersucht, wie genau die Regulierung des Immunsystems funktioniert, welche Informationen wie transportiert werden und warum dysregulierte Immunantworten Krankheiten wie beispielsweise Allergien auslösen. Besonders interessiert sie die Wirkungsweise von Zytokinen, die eine wesentliche Rolle bei der Steuerung der Immunantwort des Körpers spielen. Dabei handelt es sich um spezifische körpereigene Eiweiße, Proteine genannt, die von Zellen produziert und ausgesandt werden, um als Botenstoffe zwischen den Zellen zu fungieren und damit

auch essentielle Prozesse wie Wachstum und Differenzierung von Zellen zu regulieren.

„Wir wollen verstehen, wie genau die Zytokine funktionieren“, sagt Li, „und zwar in vivo, also im lebenden Organismus“. In den vergangenen Jahren sei zwar viel Wissen über die Wirkungsweise von Zytokinen entstanden, aber meist durch in vitro-Experimente, also unter vereinfachten Laborbedingungen im Reagenzglas oder Zellkulturschalen. Diese Erkenntnisse seien eine wichtige Grundlage für die weitere Forschung, sagt Li, aber zum Verständnis einer so komplexen Struktur und Dynamik wie der des Immunsystems reichten sie nicht aus.

Neue Erkenntnisse hierzu durch innovative Methoden zu liefern, ist das Ziel eines gemeinsamen Forschungsprojekts von Li und Dr. Jianying Yang, Molekularbiologe am Freiburger Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik sowie am Zentrum für biologische Signalstudien (BIOSS) der Universität Freiburg. Mit ihrem zweijährigen Projekt bilden Li und Yang eine von vier „Joint Research Groups“ des FRIAS und seines Partnerinstituts USIAS

in Strasbourg und werden hierbei unter anderem durch einen Postdoc und weitere Forschungsgelder unterstützt. „Unsere Schwerpunkte passen perfekt zusammen“, sagt Yang. Li und ihr Team arbeiten in Strasbourg an einem Verfahren, die Wirkungsweise eines bestimmten Zytokins im Gewebe von lebenden Mäusen zu testen. Und Yang und seine Freiburger Mitarbeiter entwickeln nun synthetisch-biologisches Werkzeug, um die Zielzellen dieses Zytokins zu markieren und sie für Mikroskope im lebenden Organismus sichtbar zu machen.

Im Zentrum des Projekts steht das Zytokin TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin), das unter anderem Wachstum und Aktivierung von Immunzellen veranlasst. Es spielt eine wichtige Rolle bei vielen entzündlichen Erkrankungen wie Allergien, Asthma oder Neurodermitis, aber auch bei Reaktionen auf Parasiteninfektionen, Autoimmunität, Entzündungen und bestimmte Krebsarten. Verschiedene Zellen des Immunsystems können auf TSLP reagieren: Sie tragen auf ihrer Oberfläche Rezeptoren, mit denen sie dieses Zytokin binden können. „Wenn das TSLP auf die Rezeptoren trifft, beginnt die Zelle, zu reagieren und ihren Job zu machen“, sagt Yang.

Um die Wirkungsweise von TSLP besser zu verstehen und um beobachten zu können, wann welche Zellen das Zytokin binden, müssen die Zielzellen speziell markiert werden. Eine schwierige Aufgabe – denn die Rezeptoren auf der Zelloberfläche haben eine komplizierte Struktur: Sie bestehen aus zwei unterschiedlichen Molekülketten, die das TSLP gemeinsam binden. Die Schwierigkeit, diese Struktur richtig

zu kennzeichnen rührt auch daher, dass verschiedene Rezeptoren auf der Zellmembran, die für unterschiedliche Zytokine zuständig sind, sich oft einzelne dieser Untereinheiten teilen. Will man etwas über die Bindung eines speziellen Zytokins – wie hier des TSLP – erfahren, dann reicht es also nicht, einfach eine der Ketten zu markieren: „Dann wissen wir nur, dass es ein Gewehr gibt, aber nicht, ob es auch schießt“, sagt Yang. Er verwendet daher nicht die sonst gebräuchlichen Antikörper – denn mit ihnen ließe sich eben nur eine Untereinheit, nicht aber ein kompletter, funktionsfähiger Rezeptor markieren. Stattdessen synthetisieren und sondern Yang und seine Kollegen Aptamere aus: kurze, einzelsträngige DNA- oder RNA-Ketten, die wie ein Schlüssel auf die komplexe Struktur eines Zytokin-Rezeptors passen können.

An diese Aptamere wird zusätzlich ein fluoreszierendes Element sowie einen „Löschler“ [quencher] gekoppelt, welcher zunächst verhindert, dass Licht entsteht. Erst wenn sich das so aufgerüstete Aptamer an sein spezifisches Ziel – die Zytokinrezeptoren der Zellen – bindet, verändert es seine Struktur und beginnt tatsächlich zu leuchten. Dieses Werkzeug soll in der letzten Phase des Projekts angewandt werden, um die Zielzellen von TSLP im Gewebe lebender Mäuse zu identifizieren und sichtbar zu machen.

„Wir brauchen solche neuen Instrumente, um die komplexen Vorgänge innerhalb eines Organismus zu verstehen“, sagt Li. Sie erhofft sich neue Erkenntnisse darüber, wie das Zytokin räumlich und zeitlich in der Mikroumgebung eines Gewebes

agiert: Was sind die wichtigsten Zielzellen von TSLP? Wie sieht deren Dynamik im Gewebe aus? Werden in verschiedenen Stadien einer Entzündung auch verschiedene Zellen von TSLP aktiviert?

Wichtig hierfür sind auch die Fortschritte der vergangenen Jahre bei der so genannten Intravitalmikroskopie, also der Mikroskopie am lebenden Organismus, mit der sich Lis Strasbourger Institut intensiv befasst. Kombiniert mit Yangs Freiburger Werkzeugen aus der synthetischen Biologie könnte so ein tieferes Verständnis entstehen: „Wenn wir erfolgreich sind, bedeutet das eine neue Generation der Zytokin-Forschung“, sagt Yang. Denn Methoden und Werkzeuge, die Li und Yang für das TSLP entwickeln, ließen sich künftig auch für die Erforschung anderer Zytokine anwenden.

Das Potenzial des Projekts ist also groß – das Risiko allerdings auch. „Sehr herausfordernd“ sei das Vorhaben, sagt Li. Das mache es schwer, eine Förderung zu finden, weshalb sie besonders froh über die Möglichkeit der „Joint Research Group“ sei. Seit einem Jahr läuft das Projekt, ein weiteres Jahr folgt, die bisherigen Ergebnisse stimmten optimistisch, sagt Yang und betont den Modellcharakter, den er sich von der gemeinsamen Arbeit erhofft: „Vielleicht ist es in gar nicht so ferner Zukunft möglich, verschiedene Zytokine im lebenden Organismus zu sehen – und damit zu erkennen, wie genau der Körper seine Immunantwort orchestriert.“ (tg)