

Immunzellen erinnern sich an ihren Aufenthaltsort

Bonner Forschende rekonstruieren mit Hilfe eines KI-Algorithmus die Position von Makrophagen im Gewebe

Eine neue KI-gestützte Methode rekonstruiert, wo sich Immunzellen ursprünglich in einem Organ befunden hatten, selbst nachdem diese Zellen aus dem Gewebeverband gelöst und einzeln analysiert wurden. Forschende des Universitätsklinikums Bonn (UKB) und der Universität Bonn nutzen dafür das Transkriptom, also die Gesamtheit aller Boten-RNA-Manuskripte, die innerhalb einer Zelle zu einer bestimmten Zeit von den Genen produziert werden. Die Arbeit wurde jetzt in der Fachzeitschrift *Advanced Science* veröffentlicht und stellt den neuen Algorithmus MERLIN vor.

Wie verändern sich Immunzellen in Geweben bei der Entstehung und beim Fortschreiten von Krankheiten? Die Technik der Einzelzell-RNA-Sequenzierung hat die immunologische Forschung revolutioniert, indem sie die Aktivität tausender Gene vieler einzelner Zellen bestimmen kann. „Bei der Herauslösung der Zellen aus dem Gewebeverband geht jedoch zwangsläufig die Information verloren, aus welchem Bereich eines Organs die Zellen stammen. Gerade in hochstrukturierten Organen wie Niere oder Gehirn ist diese räumliche Information entscheidend für das Verständnis von Gesundheit und Krankheit“, sagt Prof. Christian Kurts, Direktor des Instituts für Molekulare Medizin und Experimentelle Immunologie des UKB. Er ist Mitglied im Exzellenzcluster ImmunoSensation3 und in dem Transdisziplinären Forschungsbereich (TRA) „Life & Health“ der Universität Bonn.

MERLIN macht das Gedächtnis von Immunzellen zugänglich

„Wir haben gezeigt, dass Makrophagen – große spezialisierte, weiße Blutkörperchen – ein molekulares Gedächtnis ihres Umfelds besitzen“, erklärt Dr. Junping Yin, Erstautor der Studie. „Ihre Genaktivität verrät auch nach der Isolation noch, aus welchem Nieren- oder Hirnareal sie stammen. MERLIN macht diese Information wieder zugänglich.“

MERLIN wurde an der Schnittstelle von Immunologie, Nephrologie und Bioinformatik entwickelt. Der Algorithmus nutzt maschinelles Lernen, um charakteristische Muster in der Genaktivität zu erkennen, die durch lokale Gewebebedingungen wie Nährstoffangebot, Sauerstoffmangel oder Salzkonzentration geprägt sind.

„Aus bioinformatischer Sicht war entscheidend, dass MERLIN auf mehreren unabhängigen Datensätzen trainiert wird“, sagt Dr. Jian Li, Seniorautor und Bioinformatiker. „So lernt das System echte biologische Signale. Anschließend kann es auch auf völlig neue oder bereits publizierte Datensätze angewendet werden.“

Die Forschenden konnten zeigen, dass MERLIN nicht nur in Mausmodellen funktioniert, sondern auch die räumliche Herkunft von Makrophagen in menschlichen Nierenproben korrekt vorhersagt. Zudem ließ sich der Ansatz auf das Gehirn übertragen, wo die Positionen von Mikroglia, den Immunzellen des Gehirns, erfolgreich rekonstruiert wurden.

MERLIN gibt neue Einblicke bei Nierenerkrankungen

Besonders relevant ist die Anwendung auf Nierenerkrankungen. Durch die Analyse bereits veröffentlichter Datensätze zu Entzündungen, Sepsis, Transplantations-assoziierte Schäden, und diabetische Nephropathie bestätigte MERLIN bekannte Krankheitsmechanismen und deckte neue Mechanismen Einblicke in regionsspezifische Immunreaktionen und Therapieeffekte. „Für die Nephrologie ist das ein großer Fortschritt“, betont Seniorautor Christian Kurts. „Wir sehen, dass Immunreaktionen und Medikamentenwirkungen stark von der jeweiligen Nierenregion abhängen, so wie wir es aus der Patientenversorgung kennen.“

Die Studie entstand am UKB im Umfeld des Exzellenzclusters ImmunoSensation3 und des TRA „Life & Health“ der Universität Bonn, die interdisziplinäre Forschung zum Immunsystem fördern. Sie unterstreicht zudem die enge internationale und nationale Zusammenarbeit mit Forschenden in Wuhan (China), am Universitätsklinikum Eppendorf und an der LMU München.

„MERLIN eröffnet eine neue Dimension der Einzelzellforschung“, fasst Junping Yin zusammen. „Wir können bestehende Datensätze neu auswerten und ein deutlich präziseres Verständnis von Krankheitsmechanismen gewinnen.“

Förderung: Neben der Förderung durch das Exzellenzcluster ImmunoSensation3 wurde die Studie durch die Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG) im Rahmen des TRR 237 Nucleic Acid Immunity und FOR 5427 Bakterielle renale Infektionen und deren Abwehr und dem SFB 1192: Immune-Mediated Glomerular Diseases unterstützt.

Publikation: Junping Yin et al.: Predicting Macrophage Spatial Localization from Single-Cell Transcriptomes to Uncover Disease Mechanisms; Advanced Science; DOI: 10.1002/adv.202410924 <https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adv.202410924>