

## **Analysis of the interaction between invariant natural killer T cells, intestinal microbes and microbial metabolites to prevent allergic airway and intestinal inflammation**

Chronic inflammation of the lung and intestine, as is observed in airway and food allergy, is due to loss of tolerance to otherwise harmless allergens. Herein, we recently identified amylase trypsin inhibitors (ATI), water soluble non-gluten proteins in wheat and related cereals, as common nutritional activators of myeloid innate immune cells and as inducers of intestinal dysbiosis. In the first project period we demonstrated that ATI served as adjuvants for allergen-specific immune responses *in vitro*, and promoted allergic airway as well as intestinal inflammation in a humanized mouse model of allergy *in vivo*. In this humanized mouse model, we could also show that CD56-expressing invariant natural killer T (iNKT) and likely downstream activated innate lymphoid type 2 (ILC2) cells are critically involved in the development of allergen-induced gut and lung inflammation. Changes in the microbiota by treatment of humanized mice with either the probiotic bacterial formulation BactoFlor® 10/20 or with short-chain fatty acids prevented allergic inflammation. Interestingly, an increased number of iNKT cells was found in the intestine and lungs of germ-free mice, indicating that microbial signals are important to regulate their development. Therefore, in the extension of this project, we want to investigate the interaction of beneficial bacteria represented by BactoFlor® 10/20 and selective immunomodulatory metabolites, which might play an important role in the prevention of allergic diseases, with engrafted human innate cell populations, particularly iNKT cells.

## **Analyse der Interaktion von invarianten natürlichen Killer-T-Zellen mit intestinalen Mikroben und mikrobiellen Metaboliten zur Prävention der allergischen Lungen- und Darmentzündung**

Chronische Entzündungen der Lunge und des Darms wie sie beim allergischen Asthma und Nahrungsmittelallergien vorkommen werden durch einen Toleranzverlust gegenüber sonst harmlosen Allergenen verursacht. Hierbei spielen die von uns identifizierten Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATIs), eine nicht dem Gluten zugehörige wasserlösliche Proteinfamilie im Weizen und verwandten Getreidesorten, als Aktivatoren des angeborenen Immunsystems und Induktoren einer intestinalen Dysbiose eine wichtige Rolle. Im Rahmen der ersten Förderperiode konnten wir sowohl *in vitro* als in einem humanisierten Allergie-Mausmodell *in vivo* zeigen, dass ATIs einen adjuvanten Effekt auf allergenspezifische Immunantworten besitzen und dadurch Entzündungen der Lunge und des Darms fördern. In dem humanisierten Allergie-Mausmodell konnten wir weiterhin zeigen, dass CD56-exprimierende invariante natürliche Killer-T-Zellen (iNKT-Zellen) und wahrscheinlich durch iNKT-Zellen regulierte angeborene lymphoide Zellen Typ 2 (ILC2) wesentlich an der Entwicklung der Allergen-induzierten Darm und Lungenentzündung beteiligt sind. Veränderungen in der Darmflora durch Behandlung der humanisierten Mäuse mit entweder der probiotischen Bakterienmischung BactoFlor® 10/20 oder kurzkettigen Fettsäuren verhinderte die Entzündung. Interessanterweise wurden im Darm und der Lunge von keimfreien Mäusen eine erhöhte Anzahl an iNKT-Zellen gemessen, was darauf hindeutet, dass mikrobielle Signale für die Regulation ihrer Entwicklung von großer Bedeutung sind. Deshalb soll in dem Fortsetzungsantrag die Interaktion von nützlichen Darmbakterien repräsentiert durch BactoFlor® 10/20 und ausgewählten immunmodulatorischen Metaboliten, die eine wichtige Rolle bei der Prävention allergischer Krankheiten spielen können, mit übertragenen humanen Zellpopulationen des angeborenen Immunsystems, insbesondere iNKT-Zellen, untersucht werden.