



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2016

Institut für Physiologie

INSTITUT FÜR PHYSIOLOGIE

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 15885; Fax +49 (0)391 67 15819
iphy@medizin.uni-magdeburg.de
www.med.uni-magdeburg.de/fme/institute/iphy

1. Leitung

Prof. Dr. rer.nat. Volkmar Leßmann

2. HochschullehrerInnen

Prof. Dr. rer. nat. Volkmar Leßmann

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Voigt

Jun.-Prof. Dr. rer. nat. Tanja Brigadski

3. Forschungsprofil

- Untersuchung der zellulären Grundlagen für Lern- und Gedächtnisprozesse in Hippocampus, Neocortex und Amygdala von Ratten und Mäusen
- Funktion neurotropher Peptide (z.B. BDNF) für die Entwicklung und Regulation der Stärke der synaptischen Übertragung
- Bedeutung des neurotrophen Faktors BDNF bei Morbus Alzheimer und andere Formen der Demenz
- Untersuchung der molekularen Mechanismen der Sekretion von Neuropeptiden
- Kombination von molekularbiologischen, elektrophysiologischen, verhaltensphysiologischen und bildgebenden Verfahren auf dem Niveau kultivierter neuronaler Netzwerke und intakter Hirnschnittpräparate
- Untersuchungen zur RNA-Interferenz in Neuronen: siRNA- und miRNA-vermittelter knockdown neuronenspezifischer Gene in kultivierten Hirnschnitten
- Untersuchung der molekularen Grundlagen für die Selbstorganisation sich entwickelnder synaptischer Netzwerke

4. Serviceangebot

- BDNF-Proteinbestimmungen (ELISA-Messungen) in Blut und Gewebe aus humanen und tierischen Proben
- PCR-Bestimmung des Val66Met BDNF Single-Nukleotid-Polymorphismus (SNP)

5. Methoden und Ausrüstung

- Intra- und extrazelluläre elektrophysiologische Methoden
- Patch-Clamp-Techniken
- Hochauflösende Epi-Fluoreszenz-Mikroskopie
- Konfokal-Mikroskopie (Zeiss LSM 780)
- 2-Photonen-Laserscan-Mikroskopie
- Mikrostimulation, Mikroinjektion, Mikroiontophorese
- Intrazelluläre Färbungen, Tracing-Techniken
- Immunocytochemie, Histochemie
- Verschiedene lichtmikroskopische Kontrastierungsverfahren

- Proteinbiochemie (Western Blots)
- Molekularbiologie (PCR, Konstruktion von Expressionsplasmiden)
- Real-time PCR
- Neuronale Zellkulturen (dissoziierte Neurone); sekundäre Zelllinien
- Akute Hirnschnittpräparate
- Organotypische Hirnschnittkulturen
- Verschiedene Transfektionsverfahren (z.B. Einzelzell-Elektroporation)
- Verschiedene verhaltensphysiologische Methoden (z.B. Konditionierung, Water-maze)
- Stereotaktische Injektionen

6. Forschungsprojekte

Projektleitung: Prof. Dr. Volkmar Leßmann

Förderer: EU - ERA Net, Joint Programm; 01.04.2016 - 31.03.2019

Synaptic circuit protection in AD and HD: BDNF/TrkB and Arc signaling as rescue factors

Regulation of synaptic plasticity by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is crucial for brain function, as it pilots adaptive changes in neural networks. Pathological changes in BDNF availability and tropomyosin-related kinase (TrkB) signaling are therefore among the most relevant pathomechanisms in neurodegenerative disorders (NDs).

Huntington's disease (HD) and **Alzheimer's disease (AD)** are both strongly associated with BDNF related impairments.

While BDNF is recognized as an endogenous protective factor in both diseases, the development of therapeutic strategies has been hampered by the lack of knowledge on **BDNF transport and release**, and on **BDNF/TrkB downstream signaling networks** in NDs. Members of this multidisciplinary research consortium have recently discovered key complex molecular controls of major importance for therapeutics, including the immediate early protein **Arc, as a master hub** for functional and structural synaptic plasticity (**Fig.1**). Building on these breakthroughs, we propose that BDNF/TrkB signaling via Arc function is key for the management and **treatment of synaptic dysfunction and neuronal degeneration in AD and HD**. This project will identify novel combinatorial and synergistic strategies to alleviate AD and HD related impairments based on regulation of TrkB and its downstream signaling cascades. As an important upstream regulator, mobilization of endogenous BDNF synthesis and its transport will be given additional emphasis. Key protective factors are activation of neuronal burst firing in brain areas affected by the disease combined with physical exercise, and application of drugs that enhance BDNF expression (flunitrazepam) or BDNF vesicle transport (tubastatin and cysteamine). Advanced molecular imaging, synapse electrophysiology, biochemistry, and behavioral testing combined with realistic neural network modeling, will be used to **determine optimal therapeutic strategies**. This highly innovative research approach aims to harness the well-recognized therapeutic potential of BDNF, with potentially enormous benefit to people afflicted by NDs. The parallel analysis of AD and HD associated synaptic circuit dysfunctions and its drug-induced rescue will help us to identify common and divergent cellular pathways. Furthermore, knowledge of brain area-specific mechanisms and drug effects will enable us to target most specifically the different NDs with reduced side effects. By combining advanced molecular and electrophysiological studies of drug-induced improved synaptic plasticity with computational modeling of restored synaptic circuits, we expect to elucidate novel therapeutic mechanisms downstream of BDNF/TrkB signaling, with clear benefit for the treatment of AD and HD.

Projektleitung: Prof. Dr. Volkmar Leßmann

Projektbearbeitung: Dr. Susanne Meis, Dr. Thomas Endres

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2016 - 31.12.2019

Synaptic plasticity mechanisms regulating fear memory and fear extinction learning (Mechanismen synaptischer Plastizität bei Furchtlernen und Furchtextinktion)

Die Langzeitpotenzierung (LTP) ist ein anerkanntes zelluläres Modell für die Speicherung von Gedächtnisinhalten und für Lernvorgänge. In der lateralen Amygdala (LA) korreliert die LTP der thalamischen Eingänge mit aversivem Verhalten (Angstkonditionierung). Die Expression von BDNF in der LA scheint für eine erfolgreiche Angstkonditionierung essentiell zu sein.

Unsere Vorarbeiten zeigen, daß die synaptische BDNF-Sekretion durch dieselben intrazellulären Signalkaskaden reguliert wird, die im Hippocampus und Neocortex die LTP kontrollieren. Unsere methodischen Vorarbeiten lassen erkennen, daß die BDNF-Ausschüttung auf dem Niveau einzelner Zellen in Hirnschnitten detektiert, und manipuliert werden kann.

In diesem SFB-Teilprojekt sollen folgende Fragen geklärt werden:

- a) Mechanismen der Sekretion von BDNF an den glutamatergen Synapsen zwischen Thalamus und lateraler Amygdala
- b) Elektrophysiologische Untersuchungen der BDNF-abhängigen synaptischen Plastizität an diesen Synapsen
- c) Untersuchung der Furchtkonditionierung im Zusammenhang mit dem synaptischen BDNF-Stoffwechsel

Wir planen elektrophysiologische Experimente an Hirnschnitten der Amyg-da-la von Ratten und Mäusen. Durch gleichzeitige Visualisierung der synaptischen BDNF-Sekretion mittels konfokalem Imaging von BDNF-GFP, möchten wir einen Zusammenhang zwischen BDNF-Ausschüttung (Vesikelfusion) und daraus resultierenden synaptischen Modifikationen (BDNF/TRPC-abhängige Ströme, LTP) aufzeigen. Durch getrennte Manipulation der BDNF-Expression in prä- bzw. postsynaptischen Neuronen möchten wir die LTP-Mechanismen (prä- vs. postsynaptischer TrkB, Einbau neuer AMPA-Rezeptoren) an der Thalamus-LA-Synapse klären. Durch Reduktion von BDNF in der LA in vivo (knockdown von BDNF, Überexpression inhibitorischer TrkB.T1-Rezeptoren) mit anschließender Furchtkonditionierung möchten wir klären, ob BDNF-Signalwege für dieses aversive Lernen essentiell sind.

7. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Eckenstaler, Robert; Lessmann, Volkmar; Brigadski, Tanja

CAPS1 effects on intragranular pH and regulation of BDNF release from secretory granules in hippocampal neurons
In: Journal of cell science: Company of Biologists. - Cambridge: Company of Biologists Limited, Bd. 129.2016, 7, S. 1378-1390;
[Imp.fact.: 4,706]

Fendt, Markus; Kiyokawa, Yasushi; Endres, Thomas

Editorial - Scents that matter: from olfactory stimuli to genes, behaviors and beyond
In: Frontiers in neuroscience. - Lausanne: Frontiers Research Foundation; Bd. 10.2016, Art.-Nr. 29, insges. 3 S.;
[Imp.fact.: 3,398]

Maass, Anne; Düzel, Sandra; Brigadski, Tanja; Goerke, Monique; Becke, Andreas; Sobieray, Uwe; Neumann, Katja; Lövdén, Martin; Lindenberger, Ulman; Bäckman, Lars; Braun-Dullaeus, Rüdiger; Ahrens, Dörte; Heinze, Hans-Jochen; Müller, Notger G.; Lessmann, Volkmar; Sendtner, Michael; Düzel, Emrah

Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults
In: NeuroImage: a journal of brain function. - Orlando, Fla: Academic Press, Bd. 131.2016, S. 142-154;
[Imp.fact.: 5,463]

Schega, Lutz; Peter, Beate; Brigadski, Tanja; Leßmann, Volkmar; Isermann, Berend; Hamacher, Dennis; Törpel, Alexander

Effect of intermittent normobaric hypoxia on aerobic capacity and cognitive function in older people
In: Journal of science and medicine in sport: official journal of Sports Medicine Australia. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 19.2016, 11, S. 941-945;
[Imp.fact.: 3,756]

Seifert, Bianca; Eckenstaler, Robert; Rönicke, Raik; Leschik, Julia; Lutz, Beat; Reymann, Klaus; Lessmann, Volkmar; Brigadski, Tanja

Amyloid-beta induced changes in vesicular transport of BDNF in hippocampal neurons
In: Neural plasticity. - New York, NY: Hindawi; (2016), Article ID 4145708, insges. 15 S.;
[Imp.fact.: 3,568]

Herausgeberschaften

Fendt, Markus [HerausgeberIn]; Kiyokawa, Yasushi [HerausgeberIn]; Endres, Thomas [HerausgeberIn]

Scents that matter - from olfactory stimuli to genes, behaviors and beyond. - Lausanne: Frontiers Media, 2016; 256 Seiten - (Frontiers Research Topics); <http://dx.doi.org/10.3389/978-2-88919-813-9>, ISBN 978-2-88919-813-9;

Dissertationen

Eckenstaler, Robert; Leßmann, Volkmar [GutachterIn]

Regulation der Kalzium-abhängigen Ausschüttung von BDNF aus hippocampalen Neuronen durch CAPS1. - Magdeburg, 2016; 133 Seiten: Illustrationen, Diagramme; 30 cm
[Literaturverzeichnis: Seite 124-133];