



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2016

Institut für Inflammation und Neurodegeneration

INSTITUT FÜR INFLAMMATION UND NEURODEGENERATION

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 13088, Fax +49 (0)391 67 13097
ines.klaes@med.ovgu.de
ildiko.dunay@med.ovgu.de

1. Leitung

Prof. Dr. rer. nat. Ildiko Dunay

2. HochschullehrerInnen

Prof. Dr. rer. nat. Ildiko Dunay

3. Forschungsprofil

- **Neuronale Schädigungsmechanismen bei Schlaganfall - zelluläre Prozesse der Neurodegeneration/Neuroprotektion:** Regulation und Kontrolle intrazellulärer Botenstoffe bei Zelltod sowie Bedeutung diverser Signalübertragungswege bei pathobiochemischen Prozessen des Zelltods in Neuronen und Gliazellen; der neuronale und gliale Energiestoffwechsel bei excitotoxischer Schädigung durch Glutamat; Funktion eines als Adapterprotein wirkenden Rezeptors für Inositoltetrakisphosphat/Phosphatidylinositoltrisphosphat bei neuronaler Schädigung/Protektion; durch neurale Mitochondrien ausgelöster Zelltod - Analyse der an der Permeability -Transition beteiligten Proteine und Signalmoleküle; Identifizieren neuroprotektiv wirkender Substanzen an neuartigen Targets, beispielsweise Docosahexaensäure-Freisetzung durch Calciumunabhängige Phospholipase A2.
- **Neurale Rezeptoren für Nukleotide und Proteasen als Neurotransmitter und Protease-aktivierte Rezeptoren:** Biochemische und molekularbiologische Charakterisierung von Nukleotidrezeptoren; Studien an purinergen Rezeptoren in Neuronen und Gliazellen; Verteilung und Funktion der Nukleotidrezeptoren P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6 und P2Y11 im Gehirn; Charakterisierung der Ligandenbindungsdomäne und Pharmakologie der Rezeptoraktivierung des P2Y11-Nukleotidrezeptors; Charakterisierung von Protease-aktivierten Rezeptoren (PAR) im Gehirn; Funktion, intrazelluläre Signalkaskaden und Kopplungsproteine der PARs im Gehirn.
- **Molekularpathologie neurodegenerativer Erkrankungen mit Gendefekten die im Fettsäurestoffwechsel identifiziert sind:** Der Einfluss der verzweigt-kettigen Fettsäuren (Phytansäure als Marker der Refsum-Krankheit) auf Energiestoffwechsel im Gehirn und auf mitochondriale Schädigung; zelluläre Einflüsse von überlangen unverzweigten Fettsäuren (Marker bei peroxisomal-bedingten Leukodystrophien) auf Neuronen, Oligodendrozyten und Astrozyten.
- **Methodische Ansätze:** Molekularbiologische und proteinchemische Charakterisierung von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (P2Y und PAR) und von gehirnspezifischen Signaltransduktionsproteinen; Zellphysiologische Untersuchungen mit fluoreszenzspektroskopischen Methoden zur Messung der Kinetik der Mitochondrienfunktionen und der intrazellulären Ionenverteilung; Mechanismen und Funktion der Ca²⁺-Oszillationen in glialen Zellen.

4. Kooperationen

- Moscow State University, Moscow

5. Forschungsprojekte

Projektleitung: Prof. Dr. Ildiko Rita Dunay

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.12.2016 - 30.11.2019

Die Rolle von ILCs während chronischer Toxoplasma Infektion im Gehirn

Der intrazelluläre Parasit *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) infiziert über ein Drittel der Weltbevölkerung. Während der latenten Phase der Infektion verbirgt sich der Parasit in Zysten im zentralen Nervensystem

(ZNS) vor dem Immunsystem des Wirts. Unsere aktuellen Studien zeigen, dass auch während der asymptomatischen chronischen Infektion eine geringe Entzündungsreaktion im ZNS stattfindet. Neben der Aktivierung residenter Immunzellen infiltrieren auch myeloide Zellen das ZNS. Diese anhaltende basale Entzündung während der chronischen Phase könnte zu den kürzlich beobachteten spezifischen neuronalen Veränderungen und Verhaltensänderungen des Wirts beitragen (Parlog et al., 2014). Bereits zuvor hat unsere Gruppe beschrieben, dass Gr1+ inflammatorische Monozyten essentiell sind, um die akute Phase der Infektion mit *T. gondii* im Dünndarm zu kontrollieren (Dunay et al., 2008, Dunay et al., 2010). Darüber hinaus haben wir herausgefunden, dass T-bet+ innate lymphoide Zellen (ILC1-Zellen) die Hauptproduzenten von IFN-gamma und TNF sind und somit die Th1-Antwort antreiben, die zur Eliminierung des Parasiten während der akuten Toxoplasmose führt (Klose et al., 2014).

Allerdings ist der heutige Kenntnisstand, welche Funktionen innate Lymphozyten und Neutrophile während der chronischen Phase der Toxoplasmose ausüben, begrenzt. Vor kurzem haben wir die Rolle von infiltrierenden Ly6ChiCCR2+F4/80int Monozyten während der chronischen *T. gondii* Infektion im ZNS beschrieben (Biswas et al., 2015). Diese spezielle Unterpopulation spielt eine entscheidende Rolle in der Wirtsabwehr: Ihre Depletion führte zu einer signifikanten Erhöhung der Parasitenlast und verminderte das Überleben. Ly6ChiCCR2+F4/80int Monozyten sezernieren entzündungsfördernde Mediatoren wie IL-1alpha, IL-1beta, IL-6, iNOS, TNF und ROS. Außerdem können die Monozyten sich auch zu Ly6CnegCCR2+F4/80hi Makrophagen entwickeln und mittels Produktion von proinflammatorischen Zytokinen sowie Phagozytose die Immunantwort modulieren (Biswas et al., 2015). Es noch keine Informationen in Bezug auf das Vorkommen von ILCs und deren Beitrag zur Immunregulation des Gehirns sowohl im steady state als auch während Infektionen des ZNS. Die Ziele dieses Antrags sind es, diese spezifischen Fragen zu beantworten und folglich das Wissen über Zellen des angeborenen Immunsystems ZNS zu erweitern.

Projektleitung: Prof. Dr. Ildiko Rita Dunay

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2017

Die Rolle von Neurotrophinen und ihren Rezeptoren in einem Model für chronische ZNS-Infektion

Unsere Experimente konzentrieren sich auf die Rolle von Neurotrophinen und ihren Rezeptoren in einem Model für chronische ZNS-Infektion. Wir werden die zellulären Mechanismen und Signalwege untersuchen, die die Aktivität des p75NTR in Neuronen und Immunzellen bei chronischer Toxoplasmose vermitteln. Diese Versuche werden neue Einsichten in die wechselseitige Regulation zwischen Immun- und Nervensystem gewähren mit einem Schwerpunkt auf Neurotrophinen als molekulare Brücke zwischen diesen beiden wichtigen Systemen.

Projektleitung: Prof. Dr. Georg Reiser

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.05.2013 - 30.04.2016

Cytosolische und mitochondriale Calcium-unabhängige Phospholipase A2 (VIA und VIB iPLA2): Nicht-kanonische iPLA2 Funktionen bei Calcium Regulation und mitochondrialer Funktionalität als Mediatoren zur Neuroprotektion

Bei Hirnpathologien, wie Schlaganfall, Trauma und Entzündung, wird neuronaler Zelltod durch oxidativen Stress, Störung der Ca²⁺-Homöostase und mitochondriale Dysfunktion ausgelöst. Diese pathologischen Bedingungen führen zur Aktivierung der Gruppe VI Ca²⁺-unabhängigen PLA2 (iPLA2), mit Hauptisoformen VIA und VIB. Wir postulieren, dass nicht-kanonische Funktionen der iPLA2 einzigartig wichtig für neurodegenerative Prozesse sind. Nicht-kanonische Funktionen der iPLA2 sind außerhalb der klassischen Housekeeping-Funktion der Phospholipidhomöostase. Unsere Ergebnisse und Literatur zeigen, dass nicht-kanonische Funktionen der VIA und VIB iPLA2 ein Schlüsselpunkt für pathologische Zustände im ZNS sind, welche auf oxidativem Stress, Excitotoxizität und mitochondrialer Dysfunktion beruhen. Wir untersuchen diese Hypothese im Projekt. Teil 1 bearbeitet die grundlegenden biochemischen

Mechanismen nicht-kanonischer iPLA2-Funktionen, nämlich die Rolle der spezifischen VIA und VIB-Isoformen bei Regulation der Ca²⁺-Homöostase und der mitochondrialen Funktion in Gehirnzellen. Wir verwenden selektive pharmakologische Inhibitoren und molekularbiologische Methoden, um die beteiligten Isoformen zu identifizieren. Teil 2 analysiert, wie iPLA2 Mitochondrien und Ca²⁺-Funktionen in Krankheitsmodellen mit oxidativem Stress stabilisiert, wobei wir auf Modell für Schlaganfall - Glutamat-Exzitotoxizität fokussieren. Wir identifizieren neuroprotektive Mechanismen, welche auf iPLA2-Kontrolle aufbauen, im Hippocampus Neuronen/Astrozyten und organotypischen Hippocampusschnittkulturen. Das Ziel ist, iPLA2 (VIA und VIB) als neue molekulare Zielstruktur zu etablieren, um Gehirnzellfunktionen bei oxidativem Stress und mitochondrialer Dysfunktion zu verbessern. Andererseits ist die vererbte neurodegenerative humane infantile neuroaxonale Dystrophie (INAD) mit genetisch definierten Defiziten der VIA iPLA2 verbunden. Daher untersuchen als die molekularen Konsequenzen des chronischen iPLA2 - Defizits in zwei Mausmodellen der humanen INAD. Wir verwenden die VIA iPLA2-hypomorphe Maus und die Maus mit einer inaktiven VIA iPLA2-Mutante G373R, um die molekulare Basis der INAD-Pathologie mit VIA iPLA2-Fehlregulation zu klären. Daraus sollen sich mögliche neuroprotektive Mechanismen vorgeschlagen lassen. Wir werden die INAD-abhängigen Veränderung von Ca²⁺-Regulation, mitochondrialer Funktionen und Beteiligung von oxidativem Stress untersuchen. Darüber hinaus ermöglichen die beiden Mausmutanten zu klären, ob zwischen nicht kanonischen Funktionen der iPLA2 und ihrer Phospholipase-Aktivität eine direkte Verbindung besteht.

6. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Babkina, I. I.; Strukova, Svetlana; Pinelis, Vsevolod G.; Reiser, Georg; Gorbacheva, Lubov R.

New synthetic peptide protects neurons from death induced by toxic influence of activated mast cells via protease-activated receptor

In: Biochemistry (Moscow) / Supplemental Series A. - Dordrecht [u.a.]: Springer Science + Business Media B.V, Bd. 10.2016, 2, S. 126-134;

Förster, Daniel; Reiser, Georg

Nucleotides protect rat brain astrocytes against hydrogen peroxide toxicity and induce antioxidant defense via P2Y receptors

In: Neurochemistry international. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 94.2016, S. 57-66;
[Imp.fact.: 3,385]

Schönfeld, Peter; Reiser, Georg

Brain lipotoxicity of phytanic acid and very long-chain fatty acids - harmful cellular/mitochondrial activities in Refsum disease and X-linked adrenoleukodystrophy

In: Aging and disease. - [s.l.]: JKL International, Bd. 7.2016, 2, S. 136-149;
[Imp.fact.: 3,697]

Strokin, Mikhail; Reiser, Georg

Mitochondria from a mouse model of the human infantile neuroaxonal dystrophy (INAD) with genetic defects in VIA iPLA2 have disturbed Ca²⁺ regulation with reduction in Ca²⁺ capacity

In: Neurochemistry international. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 99.2016, S. 187-193;
[Imp.fact.: 3,385]

Strokin, Mikhail; Reiser, Georg

Mitochondrial Ca²⁺ processing by a unit of mitochondrial Ca²⁺ uniporter and Na⁺/Ca²⁺ exchanger supports the neuronal Ca²⁺ influx via activated glutamate receptors

In: Neurochemical research. - Dordrecht [u.a.]: Springer Science + Business Media B.V, Bd. 41.2016, 6, S. 1250-1262;
[Imp.fact.: 2,472]

Zhu, Zhihui; Stricker, Rolf; Li, Rongyu; Zündorf, Gregor; Reiser, Georg

Erratum to - the intracellular carboxyl tail of the PAR-2 receptor controls intracellular signaling and cell death

In: Cell & tissue research. - Berlin: Springer, Bd. 366.2016, 1, S. 243-244;
[Imp.fact.: 2,948]

