



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2017

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.

6. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Acker, Alina; Gronke, Konrad; Biswas, Aindrila; Martens, Liesbet; Saeys, Yvan; Filtjens, Jessica; Taveirne, Sylvie; Ammel, Els; Kerre, Tessa; Matthys, Patrick; Taghon, Tom; Vandekerckhove, Bart; Jean, Plum; Dunay, Ildikò Rita; Diefenbach, Andreas; Leclercq, Georges

A murine intestinal intraepithelial NKp46-negative innate lymphoid cell population characterized by group 1 properties
In: Cell reports - Maryland Heights, MO: Cell Press, Bd. 19.2017, 7, S. 1431-1443
[Imp.fact.: 8,282]

Ahmed, Norus; French, Timothy; Rausch, Sebastian; Kühl, Anja Andrea; Hemminger, Katrin; Dunay, Ildikò Rita; Steinfelder, Svenja; Hartmann, Susanne

Toxoplasma Co-infection prevents Th2 differentiation and leads to a Helminth-Specific Th1 response

In: *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 7.2017, Art.-Nr. 341, insges. 12 S.
[Imp.fact.: 4,300]

Biswas, Aindrila; French, Timothy; Düsedau, Henning P.; Mueller, Nancy; Riek-Burchardt, Monika; Dudeck, Anne; Bank, Ute; Schüler, Thomas; Dunay, Ildikò Rita

Behavior of neutrophil granulocytes during *Toxoplasma gondii* infection in the central nervous system

In: *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 7.2017, Art.-Nr. 259, insges. 13 S.
[Imp.fact.: 4,300]

Demuth, Hans-Ulrich; Dijkhuizen, Rick M.; Farr, Tracy D.; Gelderblom, Mathias; Horsburgh, Karen; Iadecola, Costantino; Mcleod, Damian D.; Michalski, Dominik; Murphy, Tim H.; Orbe, Josune; Otte, Willem M.; Petzold, Gabor; Plesnila, Nikolaus; Reiser, Georg; Reymann, Klaus G.; Rüger, Maria Adele; Saur, Dorothee Christine; Savitz, Sean I.; Schilling, Stephan; Spratt, Neil J.; Turner, Renée J.; Vemuganti, Raghu; Vivien, Denis; Yepes, Manuel; Zille, Marietta; Boltze, Johannes

Recent progress in translational research on neurovascular and neurodegenerative disorders

In: *Restorative neurology and neuroscience* - Amsterdam: IOS Press, Bd. 35.2017, 1, S. 87-103
[Imp.fact.: 2,526]

Schönfeld, Peter; Reiser, Georg

Brain energy metabolism spurns fatty acids as fuel due to their inherent mitotoxicity and potential capacity to unleash neurodegeneration

In: *Neurochemistry international* - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 109.2017, S. 68-77
[Imp.fact.: 3,262]

Schönfeld, Peter; Reiser, Georg

Inhibition of β -oxidation is not a valid therapeutic tool for reducing oxidative stress in conditions of neurodegeneration

In: *Journal of cerebral blood flow & metabolism: JCBFM: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* - Thousand Oaks, Calif: Sage, Bd. 37.2017, 3, S. 848-854
[Imp.fact.: 5,081]

Strokin, Mikhail; Reiser, Georg

Neurons and astrocytes in an infantile neuroaxonal dystrophy (INAD) mouse model show characteristic alterations in glutamate-induced Ca^{2+} signaling

In: *Neurochemistry international* - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 108.2017, S. 121-132
[Imp.fact.: 3,262]

Abstracts

Schott, Björn Hendrik; Parlog, Alexandru; Lang, Daniel; Kulikovskaya, L.; Ham, Marco; Jänsch, Lothar; Gundelfinger, Eckhard D.; Smalla, Karl-Heinz; Dunay, Ildikò Rita

Synaptic proteome alterations in chronic *Toxoplasma gondii*-infected mice suggest interference with glutamatergic neurotransmission

In: *Journal of neurochemistry: official journal of the International Society for Neurochemistry: JN* - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 142.2017, Suppl. 1, WTH05-21, S. 204
[Imp.fact.: 4,083]