



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG

MED

MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2018

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. HOCHSCHULLEHRER/INNEN

Prof. Dr. rer. nat. Ildiko Dunay

3. FORSCHUNGSPROFIL

- Einfluss von Mikroglia und rekrutierten Immunzellen auf den Verlauf neurodegenerativer Erkrankungen
- Neutrophin-Signaltransduktion während infektionsinduzierter Neuroinflammation
- Rolle von "innate lymphoid cells" im Gehirn für Homöostase während neuroinflammatorischer Prozesse und neurodegenerativen Erkrankungen
- Einfluss peripherer Entzündungen auf die Homöostase des Gehirns
- Transmigration von *Toxoplasma gondii* durch die Blut-Hirn-Schranke
- Molekulare Mechanismen der Kontrolle der Blut-Hirn-Schranke
- Rolle von Neuropeptiden auf den Verlauf der Toxoplasmose
- Charakterisierung humaner Monozyten bei neurodegenerativen Erkrankungen

4. KOOPERATIONEN

- Dr. Karl-Heinz Smalla, Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg
- PD Dr. Dr. Björn Schott, Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg
- PD Dr. Eike Budinger, Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg
- PD Dr. Markus M. Heimesaat, Charité - Universitätsmedizin Berlin
- Prof. Dr. Alexander Dityatev, DZNE, Magdeburg
- Prof. Dr. Andreas Diefenbach, Charité - Universitätsmedizin Berlin
- Prof. Dr. Anja Erika Hauser, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin
- Prof. Dr. Anne Dudeck, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Prof. Dr. Chiara Romagnani, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin
- Prof. Dr. Daniela Dieterich, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Prof. Dr. Dunja Bruder, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Prof. Dr. Eckart Gundelfinger Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg
- Prof. Dr. Martin Korte, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig
- Prof. Dr. Stefan Bereswill, Charité - Universitätsmedizin Berlin
- Prof. Dr. Stefanie Schreiber, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Prof. Dr. Thomas Schüler, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

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) - 01.01.2018 - 31.12.2021

Neutrophin mediated signaling pathway common to the immune and the nervous system: acute and long-term effects in a model of chronic CNS infection

Das Projekt analysiert die Interaktionen zwischen Immunsystem und zentralem Nervensystem mit einem besonderen Fokus auf die Rolle der Neurotrophine. In der zweiten Förderperiode wurde an der Neurotrophin-Signaltransduktion durch den p75^{NTR} im Kontext der Neuroinflammation und der frühen Phase der Neurodegeneration geforscht. In der dritten Förderperiode wird sich das Projekt den Funktionen der Immunzellen und der neuronalen Architektur in Abhängigkeit von Neurotrophinen widmen. Die Forschung erfolgt dabei an Mäusen, welche das Neurotrophin BDNF nicht durch Neurone, Mikrogliazellen oder Monozyten sekretieren können, sowie Bassoon^{-/-} Mäusen, die BDNF überexprimieren. Weiterhin soll geklärt werden, welche Auswirkung die Signalübertragung durch Nogo-A mittels NgR1/p75^{NTR} auf das Verhalten von Mikrogliazellen und Monozyten hat, und welche Auswirkungen dies auf die neuronale Architektur und Funktion hat.

Projektleitung: Prof. Dr. Ildiko Rita Dunay
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2018 - 31.12.2021

Molecular mechanisms of mast cell - endothelial cell communication in controlling the blood-brain barrier

Mastzellen spielen eine wichtige Rolle bei neuroinflammatorischen Erkrankungen, doch die zugrunde liegenden Mechanismen sind bisher kaum untersucht. Das Projekt wird daher die zerebralen Mastzellen und deren interzelluläre Interaktionen innerhalb der neurovaskulären Einheit detailliert charakterisieren. Weiterhin wird der Einfluss der Mastzellen auf die Integrität der Blut-Hirn-Schranke und die Aktivierung der Blutgefäße bei akuten und chronischen Entzündungen im Gehirn *in vivo* durch intravitale 2-Photonenmikroskopie, Mastzell-defiziente Mäuse und Mastzell-spezifische TNF knockouts untersucht. Außerdem werden spezialisierte *in vitro* Methoden angewandt, um die molekularen Mechanismen der Mastzell-Effekte auf die Regulation der Blut-Hirn-Schranke aufzuklären.

6. VERÖFFENTLICHUNGEN

BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

Dunay, Ildikò Rita; Diefenbach, Andreas

Group 1 innate lymphoid cells in *Toxoplasma gondii* infection

Parasite immunology - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, Bd. 40.2018, 2, Artikel Nr. e12516;

[Imp.fact.: 2.836]

Dunay, Ildikò Rita; Gajurel, Kiran; Dhakal, Reshika; Liesenfeld, Oliver; Montoya, Jose G.

Treatment of toxoplasmosis - historical perspective, animal models, and current clinical practice

Clinical microbiology reviews - Washington, DC: Soc, Bd. 31.2018, 4, Art.-Nr. e00057-17, insges. 33 S.;

[Imp.fact.: 20.642]

Escher, Ulrike; Giladi, Eliezer; Dunay, Ildikò Rita; Bereswill, Stefan; Gozes, Illana; Heimesaat, Markus M.

Anti-inflammatory effects of the octapeptide NAP in human microbiota-associated mice suffering from subacute ileitis

European journal of microbiology and immunology - Budapest: Akad. Kiadó, Bd. 8.2018, 2, S. 34-40;

Lang, Daniel; Schott, Björn Hendrik; Ham, Marco Adrianus; Morton, Lorena; Kulikovskaja, Leonora; Herrera-Molina, Rodrigo; Pielot, Rainer; Klawonn, Frank; Montag, Dirk; Jänsch, Lothar; Gundelfinger, Eckart D.; Smalla, Karl Heinz; Dunay, Ildikò Rita

Chronic *Toxoplasma* infection is associated with distinct alterations in the synaptic protein composition

Journal of neuroinflammation: JNl - London: BioMed Central, Bd. 15.2018, Art.-Nr. 216, insges. 19 S.;

[Imp.fact.: 5.193]