



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG

MED

MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2019

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) - 01.03.2017 - 29.02.2020

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.

Projektleitung: Prof. Dr. Ildiko Rita Dunay
Projektbearbeitung: M.Sc. Timothy Michael French, Dr. Björn Schott
Förderer: EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.11.2016 - 30.04.2021

ABINEP M1-project 3: Effect of peripheric inflammations on the homeostasis of the brain

The international Graduate school (GS) on Analysis, Imaging, and Modelling of Neuronal and Inflammatory Processes (**ABINEP**) is based on the two internationally recognized biomedical research foci of the Otto-von-Guericke-University Magdeburg (OVGU), Neurosciences and Immunology. ABINEP aims at fostering cutting edge research projects in rising sub-disciplines of these research areas, which are currently supported by several German Research foundation (DFG)- and European Community (EU)-funded collaborative projects in Magdeburg (including the DFG-funded Collaborative Research Centers SFBs 779 and 854 and associated graduate schools, as well as DFG TRRs 31 and 62). The program includes scientists from the **Medical Faculty/ University Hospital Magdeburg (MED)** and the **Faculty of Natural Sciences (FNW)** of the OVGU, the **Institute for Neurobiology (LIN)** and **German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE)**, both located in Magdeburg, the **Helmholtz Centre of Infection Research** in Braunschweig as well as international collaborators.

To further strengthen the international interconnection of these research foci, 21 projects were defined to educate excellent international PhD student candidates in any of the 4 ABINEP topical modules:

- 1) Neuroinflammation: Inflammatory processes in neurodegeneration
 - 2) Neurophysiology and Computational Modelling of Neuronal Networks
 - 3) Immunosenescence: Infection and immunity in the context of aging
 - 4) Human Brain Imaging for diagnosing neurocognitive disorders
-

Projektleitung: Prof. Dr. Ildiko Rita Dunay
Kooperationen: Prof. Dieterich, Prof. Gundelfinger/Seidenbecher, Prof. Leßmann, Prof. Dityatev, Prof. Düzel
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2019 - 31.12.2022

GRK 2413 SynAGE TP 5: The effect of immunosenescence on synapse composition in a chronic neuroinflammation model

Age-related impairments in the immune system, referred to as immunosenescence, contribute to increased susceptibility to infection in the older population. It has been reported that aging in microglia and macrophages impacts on many processes including toll-like receptor signaling, polarization, phagocytosis, and wound repair (Rawji et al., 2016, Raj et al., 2017). An important factor that contributes to such age-related changes is the infection with *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), as the seropositivity of this infection increases significantly with age (Parlog et al., 2015). Using a well-established murine model, we have recently detected distinct alterations in neuronal morphology (by DT-MRI, MAP 2 Immunofluorescence and Sholl analysis) and in the expression of synaptic proteins (e.g. PSD95, synaptophysin, EAAT2, Shank3, GluA2 by WB and mass spectrometry) upon chronic cerebral

T. gondii infection. The underlying alterations in synaptic composition and plasticity as well as consequences for neuronal connectivity are likely to involve the parallel development of neuroinflammation (Parlog et al., 2014, Lang et al. 2018). In fact, latent *T. gondii* infection is associated with basal neuroinflammation, where resident microglia become activated and produce specific cytokines and chemokines. We have recently reported, that myeloid derived innate immune cells enter the CNS and contribute to the development of neuroinflammation as well as host defense (Biswas et al., 2016, Möhle et al., 2014). While both microglia and macrophages display diminished phagocytic capacity and chemotaxis upon aging, the effects manifest differently with regards to cytokine production.

Hypothesis: We propose that chronic *T. gondii* infection-induced immune cell activation and myeloid cell recruitment contribute to synaptic changes during aging. We define the Aims:

1. To elucidate age-dependent microglia activation upon infection-induced neuroinflammation, and correlate these to the alterations in synapse composition and function during the course of infection.
2. To unravel differences in innate immune cells recruitment and function in the aging mice brain, and their communication with neuronal synapses during chronic cerebral Toxoplasmosis.

Projektleitung: Prof. Dr. Ildiko Rita Dunay
Förderer: EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.06.2019 - 31.05.2022

COSEN - Koseneszenz von kognitiven Funktionen und Immunmechanismen: Das intestinale Mikrobiom als Angriffspunkt für Interventionen?

Die altersbedingte Abnahme kognitiver Leistungsfähigkeit ist ein entscheidender Faktor für die zunehmende Einschränkung der Autonomie im höheren Lebensalter. Insbesondere Funktionen des Hippocampus-abhängigen expliziten Gedächtnisses ist davon betroffen. Subklinische chronische Entzündungsprozesse, wie sie häufig in Folge von Alterungsprozessen des Immunsystems vorkommen, werden als gemeinsamer Risikofaktor für "Alterskrankheiten" wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Tumorerkrankungen einerseits und für altersbedingte Veränderungen in der Hirnstruktur und -funktion andererseits angesehen. Es soll die Beziehung zwischen altersbedingten Veränderungen der Oberflächen-Antigenstruktur von peripheren Blut-Monozyten, und der Funktion des Hippocampus-abhängigen Gedächtnisses bei alternden (50-65) und älteren (>65) gesunden Probanden untersucht werden, um so immunologische Risikofaktoren für altersbedingte kognitive Einbußen frühzeitig zu erfassen.

Es sollen alternde (50 bis 65 Jahre) und ältere (>65 Jahre) Probanden (m/w) sowie eine Kontrollgruppe von jüngeren Studienteilnehmern (18 bis 35 Jahre) mittels einer bei uns etablierten neuropsychologischen Testbatterie auf ihre kognitive Leistungsfähigkeit, insbesondere im Bereich des expliziten Gedächtnisses, untersucht werden. Die funktionelle Integrität des Hippocampus-abhängigen Gedächtnissystems wird dabei mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) erfasst, wobei sowohl Gedächtnis-abhängige Hippocampus-Aktivität als auch das funktionelle Konnektom im Ruhezustand erfasst werden.

Mittels Durchflusszytometrie werden durch venöse Blutentnahme gewonnene humane Blut-Monozyten auf die Expression von Zelloberflächen-Antigenen charakterisiert. Ergänzend werden Proben des intestinalen Mikrobioms untersucht, um langfristig Ernährungs-basierte Interventionen zu entwickeln.

6. VERÖFFENTLICHUNGEN

BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

Bereswill, Stefan; Escher, Ulrike; Grunau, Anne; Kühl, Anja Andrea; Dunay, Ildikò Rita; Tamas, Andrea; Reglodi, Dora; Heimesaat, Markus M.

Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide - a neuropeptide as novel treatment option for subacute ileitis in mice harboring a human gut microbiota

Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 10.2019, Art.-Nr. 554, insges. 12 S.;

Düsedau, Henning Peter; Klevevan, Jan; Figueiredo, Caio Andreeta; Biswas, Aindrila; Steffen, Johannes; Kliche, Stefanie; Haak, Stefan; Zagrebelsky, Marta; Korte, Martin; Dunay, Ildikò Rita

p75NTR regulates brain mononuclear cell function and neuronal structure in Toxoplasma infection-induced neuroinflammation

Glia - Bognor Regis [u.a.]: Wiley-Liss, Bd. 67.2019, 1, S. 193-211;

[Imp.fact.: 5.829]

Figueiredo, Caio Andreeta; Düsedau, Henning Peter; Steffen, Johannes; Gupta, Nishith; Dunay, Miklos Pal; Toth, Gabor K.; Reglodi, Dora; Heimesaat, Markus M.; Dunay, Ildikò Rita

Immunomodulatory effects of the neuropeptide Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide in acute Toxoplasmosis

Frontiers in Cellular and Infection Microbiology - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 9.2019, Art.-Nr. 154, insges. 14 S.;

French, Timothy; Düsedau, Henning Peter; Steffen, Johannes; Biswas, Aindrila; Ahmed, Norus; Hartmann, Susanne; Schüler, Thomas; Schott, Björn Hendrik; Dunay, Ildikò Rita

Neuronal impairment following chronic Toxoplasma gondii infection is aggravated by intestinal nematode challenge in an IFN- γ -dependent manner

Journal of neuroinflammation - London: BioMed Central, Bd. 16.2019, Art.-Nr. 159, insges. 18 S.;

[Imp.fact.: 5.7]

Ivanova, Daria L.; Denton, Stephen L.; Fettel, Kevin D.; Sondgeroth, Kerry S.; Gutierrez, Juan Munoz; Bangoura, Berit; Dunay, Ildikò Rita; Gigley, Jason P.

Innate lymphoid cells in protection, pathology, and adaptive immunity during apicomplexan infection

Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 10.2019, Art.-Nr. 196, insges. 15 S.;

Knop, Laura; Frommer, Charlotte; Stoycheva, Diana; Deiser, Katrin; Kalinke, Ulrich; Blankenstein, Thomas; Kammertöns, Thomas; Dunay, Ildikò Rita; Schüler, Thomas

Interferon- γ receptor signaling in dendritic cells restrains spontaneous proliferation of CD4⁺ T cells in chronic lymphopenic mice

Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 10.2019, Art.-Nr. 140, insges. 10 S.;

[Imp.fact.: 4.716]

Kuehlwein, Janina M.; Borsche, Max; Korir, Patricia Jebett; Risch, Frederic; Müller, Ann-Kristin; Hübner, Marc Peter; Hildner, Kai; Hoerauf, Achim; Dunay, Ildikò Rita; Schumak, Beatrix

Protection of Batf3-deficient mice from experimental cerebral malaria correlates with impaired cytotoxic T cell responses and immune regulation

Immunology - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, Bd. 158.2019, insges. 12 S.;