



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2023

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
doreen.bergner@med.ovgu.de
ildiko.dunay@med.ovgu.de

1. LEITUNG

Prof. Dr. rer. nat. Ildiko Rita Dunay

2. HOCHSCHULLEHRER/INNEN

Prof. Dr. rer. nat. Ildiko Rita 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. Christoph Klose, Charité - Universitätsmedizin Berlin
- Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg; Friedrich-Schiller-Universität Jena; Universitätsklinikum Jena
- PD Dr. Dr. Björn Schott, Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg
- Prof. Dr. Johann Steiner; Prof. Dr. Volkmar Leßmann
- Prof. Dr. Alexander Dityatev, DZNE, Magdeburg
- Prof. Dr. Andrea Kröger, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Prof. Dr. Andreas Diefenbach, Charité - Universitätsmedizin Berlin
- Prof. Dr. Anne Dudeck, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Prof. Dr. Daniela Dieterich, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Prof. Dr. Dunja Bruder, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Prof. Dr. Stefanie Schreiber, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

5. FORSCHUNGSPROJEKTE

Projektleitung: Prof. Dr. Ildiko Rita Dunay
Förderer: Land (Sachsen-Anhalt) - 01.07.2022 - 30.06.2026

Neue Biomarker zur Vorhersage von Long COVID im klinisch relevanten Infektionsmodell und in humanen Proben

Im Rahmen des folgenden Projekts soll die Gesundheitsversorgung von SARS-CoV-2 Patienten verbessert und Biomarker für die Prognose des Krankheitsverlaufs von Long COVID identifiziert und im etablierten Infektionsmodell verifiziert werden. Das Infektionsmodell soll außerdem genutzt werden um Hygienemaßnahmen hinsichtlich ihres Potentials zur Unterbrechung von Infektionsketten zu bewerten. Die Erkenntnisse dieser Untersuchungen sollen übergreifend eine Bewertung verschiedener Hygienemaßnahmen erlauben und präventive Hygienemaßnahmen verbessern, um Infektionsketten zu verringern.

Projektleitung: Prof. Dr. Ildiko Rita Dunay, Prof. Dr. med. Johann Steiner, Prof. Dr. Volkmar Leßmann, Prof. Dr. med. Christian Geis
Förderer: Bund - 01.05.2023 - 30.04.2025

DZPG-CIRC: Immune mechanisms in mental health

Project partners

Christian Geis (J), Ildiko Dunay (MD), Johann Steiner (MD)

Young DZPG: Dr. rer. med. Patrick Müller (Kardiologie, DZNE Magdeburg), Dr. med. Alexander Refisch (Psychiatrie Jena), Dr. med. Ha-Yeun Chung (Neurologie Jena)

Central project: JE4: immune mechanisms;

Related project: JE1: circuit mechanisms, JE5 physico-mental Interplay cardiometabolic dimension

Associated partner: Axel Brakhage (J) microbiome analysis;

Collaboration within CIRC: see PIs above; further possible internal collaborations: Mathias Pletz/Sebastian Weis (J) patient cohorts and metabolic cages (mouse models), S. Remy (MD) circuit analysis; V. Leßmann (MD) synaptic plasticity, R. Stumm (J) transgenic animal models for immune cell fate mapping; A. Haghikia (MD)

Possible collaboration within DZPG: J. Priller (Munich) microglia involvement in disease pathology

PPI association: Patients, family members and the Triological Advisory Board will be included in data acquisition, interpretation and development of ideas for intervention strategies

Project summary:

The project aims at elucidating how inflammation-triggered immune mechanisms influence mental health. Based on preliminary work and current knowledge we will focus on cognitive dysfunction and depression for which a direct link to systemic and CNS immune activation has been established. To this end, we propose to (i) characterize neuropsychiatric symptoms and perform immunophenotyping in patients with systemic inflammation and in patients with atypical depression which is known to be associated with low-grade inflammation and to (ii) unravel mechanistic events of immune-mediated brain dysfunction leading to neuropsychiatric disease.

WP1 C. Geis will explore mechanistic events how severe systemic inflammation affects neuronal function and induces brain circuit pathology. Here, we will apply a well established polymicrobial infection mouse model in transgenic mouse lines to investigate innate immune cell activation and fate mapping at CNS border areas. Resulting neuronal circuit dysfunction will be determined by standardized behavioral phenotyping (cognition, anxiety, and depressive behavior) together with patch-clamp electrophysiology and analysis and computational modeling of hippocampal network oscillations and plasticity. Following projects will address interventional strategies using immune cell depletion or modification using genetic and pharmacological approaches.

WP2 IR. Dunay will investigate longitudinally 1) cytokine profile and soluble neurodegenerative markers in patients with typical / atypical depression 2) correlate the data with microglia and blood-brain-barrier-derived extracellular vesicles (EV) from plasma as novel biomarker for disease severity and progression 3) functional characterize the peripheral blood mononuclear cells (PBMC surface receptors, intracellular cell-subtype-specific cytokine production, phagocytic capacity as well as metabolic profile) to gain a deeper understanding of the immunological processes underlying depression and treatment effectiveness. In addition, in the murine model from Christian Geis, the synaptic changes will be elucidated by the newly established method: Flow Synaptometry. V. Leßmann (Physiology, Magdeburg) will support these immune tests and investigate the topic of neuroregeneration e.g. by concomitant BDNF analyses.

WP3 J. Steiner will 1.) continue to recruit clinically patients with typical / atypical depression, including clinical ratings and blood sampling (established biobanking since 2007); 2.) immun characterize the blood samples via Flow cytometry (link to I. Dunay) and perform neutrophil function tests in patients and matched controls. Moreover, he will test if disturbances of the intestinal barrier (surrogate markers: Zonula occludens-1, Occludin & Claudin-5, Intestinal-fatty acid binding protein / I-FABP, Mucin 2 / MUC2) or blood-CSF-barrier (albumin CSF-serum-ratio) are associated with the identified immunometabolic and microbiome abnormalities in atypical depression (link to A. Brakhage & A. Haghikia).

Projektleitung: Prof. Dr. Ildiko Rita Dunay
Kooperationen: Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; Leibnitz-Institut für Neurobiologie Magdeburg; Friedrich-Schiller-Universität Jena; Universitätsklinikum Jena
Förderer: Bund - 01.05.2023 - 30.04.2025

HAJEMA JE4: Entwicklungsaspekte und Therapie von neuroimmunologischen Mechanismen bei depressiven Störungen und postentzündlichen Sequelae

Die schwerwiegenden individuellen und gesamtgesellschaftlichen Folgen psychischer Erkrankungen sind Ausgangspunkt, und deren nachhaltige Beeinflussung das zentrale Ziel des Deutschen Zentrums für Psychische Gesundheit (DZPG). Das BMBF hat mit dem DZPG ein weiteres Gesundheitszentrum etabliert, das mit seinem Fokus auf translationale Gesundheitsforschung sicherstellen wird, dass innovative Präventions-, Diagnose- und Therapieverfahren für psychische Erkrankungen generiert und zeitnah in die Regelversorgung übersetzt werden. Darüber hinaus wird das DZPG Lösungen für inakzeptable gesellschaftliche Ungleichheiten in der Versorgung von Menschen mit psychischen Erkrankungen erarbeiten. Diese gibt es sowohl in der „horizontalen Perspektive“, so z.B. zwischen den ländlichen und städtischen Lebenswelten, als auch in „vertikalen Kontexten“ z.B. bezüglich vulnerabler Gruppen. Um diese Versorgungslücken in der Erwachsenenbevölkerung und bei Kindern und Jugendlichen zu schließen, wird das DZPG ein ambitioniertes translationales Forschungsprogramm auflegen, das die Förderung von psychischer Gesundheit und Resilienz in den Mittelpunkt stellen, die gesellschaftliche Wahrnehmung psychischer Erkrankungen verbessern und die durch psychische Erkrankungen verursachten Belastungen in den nächsten 15 Jahren reduzieren wird. Hauptpartner im DZPG sind die sechs Standorte Berlin/Potsdam, Bochum/Marburg, Halle/Jena/Magdeburg, Mannheim/Heidelberg/Ulm, München/Augsburg, Tübingen und die Repräsentanten des Zentrumsrates. Der Zentrumsrat ist der Zusammenschluss der Betroffenen und Angehörigen. Die übergreifenden Ziele des DZPG sind auch für den Standort Halle/Jena/Magdeburg maßgeblich, zudem folgende Institutionen zählen: Universitätsklinikum Jena (UKJ), Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (MLU), Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (OvGU), Universitätsklinikum Magdeburg (UMMD), Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg (LIN).

Projektleitung: Prof. Dr. Ildiko Rita Dunay
Kooperationen: Prof, Dr. Johann Steiner; Prof. Dr. Volkmar Leßmann
Förderer: Land (Sachsen-Anhalt) - 01.11.2022 - 31.12.2023

Anschubfinanzierung Deutsches Zentrum für Psychische Gesundheit - Magdeburg (Anschub DZPG TP3)

In diesem Projekt klären wir auf, wie entzündungsbedingte Immunmechanismen die psychische Gesundheit beeinflussen. Wir konzentrieren uns auf kognitive Dysfunktion und Depression, für die ein direkter Zusammenhang mit systemischer und ZNS-Immunkaktivierung berichtet wurde. Daher führen wir eine Immunphänotypisierung bei Patienten mit systemischer Entzündung und bei Patienten mit atypischer Depression durch, die bekanntermaßen mit einer leichten Entzündung einhergeht. Dieses Projekt zielt darauf ab, Mechanismen immunvermittelter Hirnfunktionsstörungen zu enträtseln, die zu neuropsychiatrischen Erkrankungen führen.

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 - 31.12.2023

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: Stiftungen - Sonstige - 01.01.2021 - 30.09.2023

Langzeitverlauf und Interkommunikation von peripherer Inflammation und Neuroinflammation bei der Amyotrophen Lateralsklerose - eine Blut-basierte Studie an Monozyten und extrazellulären Vesikeln

Im geplanten Forschungsprojekt werden von ALS-Patienten und Kontrollfällen Blutmonozyten und deren Subpopulationen mittels Durchflusszytometrie anhand ihres Oberflächenmarker- und Aktivitätsprofil im Krankheitsverlauf charakterisiert. Zusätzlich, longitudinal im Blut gemessen werden verschiedene pro- und anti-inflammatorische Zytokine sowie extrazelluläre Vesikel zur Erfassung der Interkommunikation zwischen ZNS, Neuro- und peripherer Inflammation.

Projektleitung: Dr. rer. nat. Anika Dirks, Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich, Prof. Dr. Oliver Stork, Prof. Dr. Markus Ullsperger, Prof. Dr. Ildiko Rita Dunay, Prof. Dr. Eckart Gundelfinger, apl. Prof. Dr. Constanze Seidenbecher, Prof. Dr. Alexander Dityatev, Dr. Michael Kreutz, apl. Prof. Dr. habil. Stefanie Schreiber, Prof. Dr. Emrah Düzel, Prof. Dr. Volkmar Leßmann

Kooperationen: Dr. Michael Kreutz, LIN; Dr. Thomas Endres, Institut für Physiologie, OvGU Magdeburg; Prof. Dr. Eckart D. Gundelfinger, LIN; Leibniz Institut für Neurobiologie Magdeburg; Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Magdeburg

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2019 - 30.06.2023

GRK 2413: Die alternde Synapse

Koordination des Krk 2413. Das RTG 2413 ist ein von der DFG gefördertes innovatives Forschungsprogramm. Wir - das sind 13 Promotionsstudenten und ihre Betreuer - verfolgen die Idee, dass kognitiver Leistungsabfall während des normalen Alterns auf einem synaptischen Ungleichgewicht beruht. Deshalb wollen wir im Alter auftretende Prozesse wie veränderte synaptische Proteostase, Fehlfunktionen des Immunsystems, veränderte Funktionalität der Synapse und Veränderungen der Neuromodulation besser verstehen.

Projektleitung: Prof. Dr. Ildiko Rita Dunay
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.12.2019 - 31.05.2023

Interaktion von ILCs mit Neuronen im Gehirn in Homöostase und während der Toxoplasma gondii induzierten Neuroinflammation

Die enge Wechselwirkung zwischen dem Immun- und dem Nervensystem steht bereits seit längerer Zeit im Fokus der Forschung. Vorangegangene Studien konnten bereits zeigen, dass die im Darmgewebe ansässigen angeborenen lymphoiden Zellen (ILCs) von verschiedenen neuronalen Signalen beeinflusst werden. Diese Zellen spielen sowohl während der Homöostase als auch bei entzündlichen Prozessen eine entscheidende Rolle. Kürzlich zeigte sich, dass ILCs auch im Zentralnervensystem (ZNS), in unmittelbarer Nähe der Blut-Hirn-Schranke vorkommen und somit auch an der Regulation der vaskulären Integrität sowie neuroinflammatorischen Prozessen beteiligt sind. Die genauen Kommunikationswege sind bisher jedoch nur unzureichend aufgeklärt.

In vorangegangenen Projekten konnten wir bereits zeigen, dass alle ILC Subpopulationen im gesunden ZNS vorhanden sind und ihre Zahl während der Neuroinflammation deutlich ansteigt. Weiterhin konnten wir bereits die enge Wechselwirkung zwischen Immunzellen und den im ZNS ansässigen Zellen während der Toxoplasmose und der sich anschließenden neuroinflammatorischen Reaktion zeigen.

In diesem Projekt sollen daher die komplexen Funktionen der verschiedenen ILC Subpopulationen sowie deren Interaktion mit Neuronen sowohl unter gesunden als auch unter pathologischen Bedingungen näher charakterisiert werden. Die erzielten Ergebnisse werden dazu beitragen, die bidirektionale Kommunikation zwischen dem Immunsystem und dem ZNS sowohl grundsätzlich als auch im Zusammenhang pathologischer Veränderungen besser zu verstehen.

6. EIGENE KONGRESSE, WISSENSCHAFTLICHE TAGUNGEN UND EXPONATE AUF MESSEN

Toxo Summit-Meeting am 08.06.2023

Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. Medizinische Fakultät, Institut für Inflammation und Neurodegeneration, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

7. VERÖFFENTLICHUNGEN

BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

Demuth, Hendrik; Hosseini, Shirin; Düsedau, Henning Peter; Dunay, Ildikò Rita; Korte, Martin; Zagrebelsky, Marta

Deletion of p75NTR rescues the synaptic but not the inflammatory status in the brain of a mouse model for Alzheimer's disease

Frontiers in molecular neuroscience - Lausanne : Frontiers Research Foundation, Bd. 16 (2023), Artikel 1163087, insges. 17 S.

[Imp.fact.: 4.8]

Garza, Alejandra P.; Morton, Lorena; Pállinger, Éva; Buzás, Edit I.; Schreiber, Stefanie; Schott, Björn H.; Dunay, Ildikò Rita

Initial and ongoing tobacco smoking elicits vascular damage and distinct inflammatory response linked to neurodegeneration

Brain, behavior, & immunity - health - [Amsterdam]: Elsevier B.V., Bd. 28 (2023), Artikel 100597, insges. 12 S.

Morton, Lorena; Arndt, Philipp; Garza, Alejandra P.; Henneicke, Solveig; Mattern, Hendrik; Gonzalez, Marilyn; Dityatev, Alexander; Yilmazer-Hanke, Deniz; Schreiber, Stefanie; Dunay, Ildikò Rita

Spatio-temporal dynamics of microglia phenotype in human and murine cSVD - impact of acute and chronic hypertensive states

Acta Neuropathologica Communications - London : Biomed Central, Bd. 11 (2023), Artikel 204, insges. 23 S.

[Imp.fact.: 7.1]

Raschick, Matthias; Richter, Anni; Fischer, Larissa; Knopf, Lea; Schult, Annika; Yakupov, Renat; Behnisch, Gusalija; Guttek, Karina; Düzel, Emrah; Dunay, Ildikò Rita; Seidenbecher, Constanze; Schraven, Burkhard; Reinhold, Dirk; Schott, Björn H.

Plasma concentrations of anti-inflammatory cytokine TGF- β are associated with hippocampal structure related to explicit memory performance in older adults

Journal of neural transmission - Wien [u.a.]: Springer, Bd. 130 (2023), Heft 8, S. 989-1002

[Imp.fact.: 3.3]

Räuber, Saskia Janina; Nelke, Christopher; Schroeter, Christina Barbara; Barman, Sumanta; Pawlitzki, Marc; Ingwersen, Jens; Akgün, Katja; Günther, René; Garza, Alejandra P.; Marggraf, Michaela; Dunay, Ildikò Rita; Schreiber, Stefanie; Vielhaber, Stefan; Ziemssen, Tjalf; Melzer, Nico; Ruck, Tobias; Meuth, Sven G.; Herty, Michael

Classifying flow cytometry data using Bayesian analysis helps to distinguish ALS patients from healthy controls

Frontiers in immunology - Lausanne : Frontiers Media, Bd. 14 (2023), Artikel 1198860, insges. 9 S.

[Imp.fact.: 7.3]

Schreiber, Stefanie; Bernal, Jose; Arndt, Philipp; Schreiber, Frank; Müller, Patrick; Morton, Lorena; Braun-Dullaeus, Rüdiger Christian; Valdés-Hernández, Maria D. C.; Duarte, Roberto; Wardlaw, Joanna M.; Meuth, Sven G.; Mietzner, Grazia; Vielhaber, Stefan; Dunay, Ildikò Rita; Dityatev, Alexander; Jandke, Solveig; Mattern, Hendrik

Brain vascular health in ALS is mediated through motor cortex microvascular integrity

Cells - Basel : MDPI, Bd. 12 (2023), Heft 6, Artikel 957, insges. 23 S.

[Imp.fact.: 6.0]

Wagner, Tina; Bangoura, Berit; Wiedmer, Stefanie; Dauschies, Arwid; Dunay, Ildikò Rita

Phytohormones regulate asexual *Toxoplasma gondii* replication

Parasitology research - Berlin : Springer, Bd. 122 (2023), Heft 12, S. 2835-2846

[Imp.fact.: 2.0]

Weichert, Loreen; Düsedau, Henning Peter; Fritsch, David; Schreier, Sarah; Scharf, Annika; Grashoff, Martina; Cebulski, Kristin; Michaelsen-Preusse, Kristin; Erck, Christian; Lienenklaus, Stefan; Dunay, Ildikò Rita; Kröger, Andrea

Astrocytes evoke a robust IRF7-independent type I interferon response upon neurotropic viral infection

Journal of neuroinflammation - London : BioMed Central, Bd. 20 (2023), Artikel 213, insges. 15 S.

[Imp.fact.: 9.3]

DISSERTATIONEN

Figueiredo, Caio Andreeta; Dunay, Ildikò Rita [AkademischeR BetreuerIn]

Immune response to *Toxoplasma gondii* at the choroid plexus and the immunomodulatory impact of the neuropeptide PACAP

Magdeburg: Universitätsbibliothek, Dissertation Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Fakultät für Naturwissenschaften 2023, 1 Online-Ressource (VI, 89 Blätter, 12,98 MB) ;

[Literaturverzeichnis: Blatt 80-88]