

Simone Daniela Schilling

Dr. med.

## **TLR2- and TLR3-activated microglia disturb neuronal $\gamma$ -oscillations in a context-dependent manner**

Fach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Oliver Kann

Die Aktivierung von Mikroglia durch *pattern recognition receptors*, wie Toll-like Rezeptoren (TLRs), führt zu spezifischen reaktiven Subtypen von Mikroglia. Diese Entwicklung wird zusätzlich durch die Mikroumgebung beeinflusst. Der Effekt dieser verschiedenen aktivierten Mikroglia auf neuronale Funktionen ist jedoch weitgehend unbekannt.

Ich untersuchte die Aktivierung von Mikroglia durch die beiden Toll-like Rezeptoren 2 und 3 (TLR2, TLR3) in organotypischen hippocampalen Schnittkulturen und deren Auswirkung auf neuronale Netzwerkaktivität. Dazu analysierte ich  $\gamma$ -Oszillationen (30-100 Hz), eine komplex regulierte Netzwerkaktivität, die höheren kognitiven Funktionen unterliegt und sehr sensibel auf metabolischen und oxydativen Stress reagiert.

Die Inkubation mit Liganden verschiedener TLRs (TLR2, TLR3 und TLR4) induzierte reaktive Mikroglia und führte zu Zytokinausschüttung. Bei alleiniger Stimulation von TLR3 oder TLR2 zeigten sich keine oder nur moderate Veränderung der neuronalen  $\gamma$ -Oszillationen. Die gleichzeitige Stimulierung zweier TLRs (TLR3+2 oder TLR3+4) führte zu neuronaler Dysfunktion, mit langsamen  $\beta$ -Oszillationen (10-30 Hz) und enthemmten neuronalen Entladungen ("bursts"). Die Inkubation eines TLR Liganden mit dem Leukozytenzytokin Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) resultierte in schwerer neuronaler Dysfunktion, jedoch ohne gleichzeitige Neurodegeneration. Dieser neurotoxische Effekt konnte verhindert werden, indem Mikroglia aus den Schnitten entfernt, oder indem die Produktion reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS, RNS) unterbunden wurde.

Ich zeige, dass TLR2- und TLR3-induzierte Störungen der neuronalen Netzwerkaktivität durch Mikroglia kontextabhängig sind. Schwere neuronale Dysfunktion entsteht in Anwesenheit von IFN- $\gamma$  und wird in erster Linie durch die Produktion von Oxidantien verursacht. Diese Ergebnisse bieten mechanistische Ansätze für das Verständnis von neuronaler Dysfunktion im Kontext von Mikrogliaaktivierung. Diese sind hinsichtlich neuroimmunologischen Prozessen, z.B. bei der Alzheimer Erkrankung oder Multiplen Sklerose, von besonderer Bedeutung.