

Marc Hemmerich
Dr. med.

Eigenschaften der Interferon- γ -vermittelten Aktivierung von Mikrogliazellen *in situ*

Fach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Oliver Kann

Das mikrogliale Priming mit dem Typ-II-Interferon Interferon-gamma (IFN- γ) ist charakterisiert durch eine Aktivierung von Mikroglia, die sich durch moderate Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen und Stickstoffmonoxid auszeichnet. Die kombinierte Stimulation mit Lipopolysacchariden (LPS), die als Liganden des Toll-like-Rezeptor 4 fungieren, führt zu einer übersteigerten inflammatorischen Reaktion und in der Folge zu schwerer neuronaler Netzwerkdisfunktion und Neurodegeneration im Tiermodell. Wie lange das Priming nach Entfernung von IFN- γ anhält, wie spezifisch es gegenüber Typ-I-Interferon ist und ob es durch Zugabe anti-inflammatorischer Zytokine immunologisch modulierbar ist, ist bisher nur unzureichend erforscht.

Diesen Fragen wurde unter Verwendung organotypischer hippocampaler Schnittkulturen nachgegangen. Es wurden serielle und simultane Expositionsschemata mit IFN- γ und LPS angewendet und sich der Fragestellung durch Entfernung des IFN- γ aus dem Kulturmedium sowie durch verschiedene Expositionen mit dem Typ-I-Interferon Interferon-alpha (IFN- α) und dem anti-inflammatorischen Zytokin Interleukin-10 (IL-10) angenähert. Die Schnittkulturen wurden anschließend elektrophysiologisch untersucht, indem das lokale Feldpotenzial abgeleitet wurde. Hierfür wurden Gammaoszillationen (30-70 Hertz) pharmakologisch induziert, welche einen sensitiven Indikator neuronaler Integrität darstellen. Die Analysen bezogen weiterhin histologische Untersuchungen, den Nachweis von freigesetztem Stickstoffmonoxid durch Bestimmung seines Oxidationsproduktes Nitrit sowie die Bestimmung der Konzentrationen pro-inflammatorischer Zytokine mit ein.

Das mikrogliale Priming hielt bis zu drei Tage nach Entfernung von IFN- γ an und führte bei nachfolgender Exposition mit LPS zu schwerer neuronaler Netzwerkdisfunktion und Neurodegeneration. Weiterhin waren die Effekte des mikroglialen Primings mit IFN- γ spezifisch, denn bei der simultanen und seriellen Exposition mit IFN- α und LPS wiesen die Schnittkulturen mehrheitlich Gammaoszillationen auf, sodass in diesem Fall keine vergleichbare Neurodegeneration beobachtet werden konnte. Die vorgelagerte Exposition mit IFN- α hatte andererseits auch keine abschwächende Wirkung auf die mikrogliale Aktivierung, da nach kombinierter Exposition mit IFN- γ und LPS weiterhin eine schwere Neurodegeneration auftrat. Auch konnte eine der seriellen Exposition mit IFN- γ und LPS zwischengeschaltete Exposition mit IL-10 die schwere Neurodegeneration weder verhindern noch abschwächen.

Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse stellen spezifische und anhaltende IFN- γ -vermittelte epigenetische Veränderungen in Mikroglia dar, die unter anderem zu einer Unterbrechung der negativen, anti-inflammatorischen Rückkopplung im Rahmen der Exposition mit LPS führen und auch durch die Zugabe von IL-10 nicht ausreichend moduliert werden können. Weitere Experimente in diesem Modell könnten möglicherweise dezente anti-inflammatorische Effekte von IL-10 aufdecken, die mit dem vorliegenden experimentellen Design eventuell nicht detektiert werden konnten. Die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit könnten dabei helfen, die Eigenschaften des mikroglialen Primings mit IFN- γ besser zu

verstehen und weitere Forschung anzuregen, um die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze für neuropsychiatrische Erkrankungen wie Morbus Alzheimer voranzutreiben.