

# Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie

## Experimentell-Therapeutische Abteilung

### Adresse

Palmsanlage 5  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8523504  
Fax: +49 9131 8523502  
www.fpz.uni-erlangen.de

### Leiter

Prof. Dr. med. Stephan von Hörsten

### Ansprechpartnerin

Dr. rer. nat. Anja Schulze-Krebs  
Tel.: +49 9131 8523566  
Fax: +49 9131 8523502  
Anja.Schulze-Krebs@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Proteinwechselwirkungen zwischen verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen: Protein-Cross-Seeding
- Untersuchung zu Verhaltensauffälligkeiten in Ratten nach Injektion von Gadolinium basierten MR Kontrastmitteln
- Analyse der Rolle der Transglutaminase 6 in Maus- und Rattenmodellen des Morbus Alzheimer und Chorea Huntington
- Analyse der Rolle der (iso)Glutaminyl Cyclase (QC) in der Huntingtonschen Erkrankung
- Potenzierung neuroprotektiver Effekte von Neuropeptide Y (NPY) in stress-assoziierten und neurodegenerativen Erkrankungen durch NPY-Abbauhemmung
- Einfluss von Histon Deacetylase Inhibitoren auf den frühen postnatalen Phänotyp in einem Rattenmodell der HD-Erkrankung

### Struktur der Abteilung

Professur: 1  
Beschäftigte: 7  
• Ärzte: 1  
• Wissenschaftler: 1  
(davon drittmittelfinanziert: 0)  
• Promovierende: 4

### Strukturelle Besonderheiten

- Ansiedelung innerhalb des PETZ
- Mitarbeit bei Serviceaufgaben und Lehre des PETZ

### Forschung

Fokus der Forschung in der Experimentell-Therapeutischen Abteilung sind Phänotypisierungen und Therapiestudien in Tiermodellen für humane neurodegenerative und neuropsychiatrischen Erkrankungen (Morbus Alzheimer (AD), Chorea Huntington (HD), Morbus Parkinson, Schizophrenie, Stress-induzierte Krankheitsbilder), ins-

besondere mit Fokus auf enzymvermittelte Proteinmodifikationen und zelluläre Funktionen durch Transglutaminasen, Dipeptidylpeptidasen und Glutaminyl-Zyklasen. Unterschiedliche Tiermodelle werden in speziellen Testverfahren im Hinblick auf ihren Phänotyp eingehend charakterisiert und anschließend translationalen Forschungsansätzen zugeleitet. So werden zurzeit Substanzen gegen die AD- sowie HD-Erkrankung auf einen möglichen therapeutischen Nutzen mit Hilfe geeigneter Testverfahren eingehend im Tiermodell charakterisiert.

### Proteinwechselwirkungen zwischen verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen: Protein-Cross-Seeding

Im Rahmen dieses Drittmittelprojekts soll untersucht werden, ob fehlgefaltete Proteine, die gehäuft bei Alzheimer entstehen, auch jene Moleküle zu Fehlfaltungen und damit zur Aggregation anregen, die für die anderen Krankheiten ausschlaggebend sind. Die Proteine sind in allen drei Fällen bekannt: Sie heißen Amyloid beta (A $\beta$ ; bei AD), alpha-Synuclein (SNCA; bei Parkinson) und Huntingtin (HTT; bei HD). Wir verfolgen die Hypothese, dass beispielweise A $\beta$  als Kristallisationskeim für alpha-Synuclein oder Huntingtin dient und so zu einer Kreuzung (cross) der Proteinverklumpung im Rahmen eines gemeinsamen, zugrundeliegenden Krankheitsmechanismus führt – oder umgekehrt: alpha-Synuclein oder Huntingtin fördern die Verklumpung von A $\beta$ . Für diese Vermutung spricht, dass immer mehr Menschen zugleich an Alzheimer- und an Parkinson-Symptomen leiden und dabei gleichzeitig die pathologischen Proteinablagerungen zeigen. Besonders interessant sind z. B. Veränderungen, die das Enzym Glutaminyl-Cyclase (QC) vermittelt und bei denen erkrankungsfördernden „pyro-Glutamat (pGlu)“-Varianten von A $\beta$ , als auch von SNCA und HTT entstehen könnten. Aktive Immunisierungsstrategien gegen pGlu-Varianten der Proteine sollen entsprechend experimentell-therapeutisch getestet werden.

### Untersuchung zu Verhaltensauffälligkeiten in Ratten nach Injektion von Gadolinium basierten MR Kontrastmitteln

Ziel der Studie ist die Charakterisierung möglicher Effekte nach wiederholter Gabe der Gadolinium-basierten Kontrastmittel Omniscan und Gadovist auf das Gehirn von Ratten. Hierbei wird der generelle Gesundheitszustand der Tiere, sowie ein potenzieller Einfluss auf Motorik/Koordination, Kognition und emotional-basiertes Verhalten analysiert.

Beide Kontrastmittel gehören zur Familie der Aminopolycarboxylsäuren, welche Gadolinium als Chelat binden und werden zu einem hohen Prozentsatz in Patienten als Kontrastmittel zu diagnostischen Zwecken im MRT verwendet. Seit einigen Jahren ist aber bekannt, dass die wiederholte Gabe einiger Mitglieder dieser Kontrastmittelgruppe mit einer Signalzunahme in bestimmten Bereichen des Gehirns einhergeht. Die klinischen Konsequenzen dessen und ob es sich um reversible bzw. irreversible Ablagerungen handelt sowie mögliche Nebenwirkungen sind bislang unbekannt.

### Analyse der Rolle der Transglutaminase 6 in Maus- und Rattenmodellen des Morbus Alzheimer und Chorea Huntington

Neurodegenerative Erkrankungen stellen aufgrund ihrer schwerwiegenden Auswirkungen auf den Patienten bei insgesamt sehr begrenzten Therapiemöglichkeiten eine der großen medizinischen Herausforderungen unserer heutigen Zeit dar. Entsprechend sind Pathogeneseforschung und Therapieentwicklung weltweit Gegenstand intensivster Bemühungen. Eine Beteiligung der Transglutaminase 2 (TG2) an der AD sowie der HD konnte bereits nachgewiesen werden, die Ergebnisse werden jedoch teilweise konträr diskutiert. Eine mögliche Rolle der anderen im Gehirn vorkommenden TG-Isoformen wurde bis jetzt nicht untersucht. Es gibt jedoch zahlreiche Hinweise, dass die neuronale TG-Isoform 6 (TG6) eine wichtige Rolle bei neurodegenerativen Prozessen einnehmen könnte. Ziel des geplanten Projektes ist die Charakterisierung der Rolle der TG6 in geeigneten Tiermodellen mit dem Zweck, durch Einsatz spezifischer Inhibitoren die Pathophysiologie neurodegenerativer Erkrankung positiv zu beeinflussen. Dazu sollen TG6-Knockout-Mäuse mit transgenen Alzheimer- bzw. Huntington-Tieren gekreuzt werden, um so den Einfluss dieses Proteins auf die Symptomatik dieser Erkrankungen mittels geeigneter Testverfahren analysieren zu können.

### Analyse der Rolle der (iso)Glutaminyl Cyclase (QC) in der Huntingtonschen Erkrankung

Basierend auf Erkenntnissen aus der Alzheimer-Forschung ist es Ziel dieses Versuchsvorhabens, die Rolle der Glutaminyl-Cyclase in der Pathogenese der HD zu überprüfen und die Möglichkeit eines entsprechenden Therapieansatzes zu bewerten bzw. diesen dann zu evaluieren. Dies soll unter Ausnutzung etablierter, transgener Maus- und Rattenmodelle der HD geschehen, in denen die Glutaminyl-Zyklase entweder

durch Einkreuzung einer QC/isoQC Knockout Linie ausgeschaltet wurde oder durch pharmakologische Intervention mit QC-Enzyminhibitorbehandlung gehemmt wurde.

### **Potenzierung neuroprotektiver Effekte von Neuropeptide Y (NPY) in stress-assoziierten und neurodegenerativen Erkrankungen durch NPY-Abbauhemmung**

Das Konzept einer Stressprotektion im Gehirn durch Stärkung endogener, stressprotektiver Signalwege steht noch ganz am Anfang seiner klinischen Translation. Aber nicht nur in der Therapie stress-bedingter Erkrankungen, sondern auch in neurodegenerativen Erkrankung könnte hier ein therapeutischer Nutzen gefunden werden. In HD beispielsweise ist im degenerierenden Striatum der HD Patienten ein selektives Überleben NPY-positiver Neurone zu beobachten. Ziel dieser Projekte ist es daher, diese NPY-assoziierte endogene Neuroprotektion in Stress- und HD-Tiermodellen zu analysieren und mittels genetischem knock-down bzw. pharmakologischer Inhibition des NPY-abbauenden Dipeptidyl-Peptidase-IV (DP4) Enzyms eine neue DP4Inhibitorbasierte Interventionsstrategie zu entwickeln.

### **Einfluss von Histon Deacetylase Inhibitoren auf den frühen postnatalen Phänotyp in einem Rattenmodell der HD-Erkrankung**

Die autosomal-dominant vererbte HD wird durch eine pathologisch verlängerte Polyglutaminabfolge verursacht.

Obwohl mutiertes Huntingtin schon sehr früh in der Embryogenese exprimiert und auch die neurobiologische Entwicklung durch mutiertes Huntingtin beeinflusst wird, werden die klinischen Symptome in betroffenen Personen erst sehr viel später sichtbar. Eine kurative Therapie liegt bis heute nicht vor. Wir konnten bereits einen positiven Effekt auf einen frühen Phänotyp der HD-Erkrankung in einem geeigneten Tiermodell nach Gabe eines Histon Deacetylase Inhibitors (LBH589) *in vitro* und *in vivo* detektieren. Unsere Daten stützen die Hypothese, dass die Beeinflussung eines frühen Phänotyps, lange vor dem Einsetzen der klinischen Symptome, vielversprechend in der Behandlung dieser Erkrankung ist.

## **Lehre**

Die Experimentell-Therapeutische Abteilung beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre in der Molekularen Medizin und Medizin. Besonders hervorzuheben ist hier

die interdisziplinäre Lehre im Rahmen der Molekularen Medizin zur Ausbildung der Studierenden im Hinblick auf präklinische und translationale Forschungsprojekte.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen auf dem Gebiet der Neuropathophysiologie und Neurobiologie neurodegenerativer Erkrankungen an Hand entsprechender transgener Tiermodelle betreut.

### **Ausgewählte Publikationen**

Thangaratnarajah C, Dinger K, Vohlen C, Klautt C, Nawabi J, Lopez Garcia E, Kwapiszewska C, Dobner J, Nüsken KD, van Koningsbruggen-Rietschel S, von Hörsten S, Dötsch J, Alejandro Alcázar MA. Novel role of NPY in neuroimmune interaction and lung growth after intrauterine growth restriction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017 Sep 1;313(3):L491-L506

Amato D, Canneva F, Nguyen HP, Bauer P, Riess O, von Hörsten S, Müller CP. Capturing schizophrenia-like prodromal symptoms in a spinocerebellar ataxia-17 transgenic rat. *J Psychopharmacol*. 2017 Apr;31(4):461-473

Uzunecer TC, Schindehütte M, Dere E, von Hörsten S, Kornhuber J, Grömer TW, Müller CP. Schizophrenia dimension-specific antipsychotic drug action and failure in amphetamine-sensitized psychotic-like rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018 Dec;28(12):1382-1393

Siebzehnrubl FA et al. Early postnatal behavioral, cellular, and molecular changes in models of Huntington disease are reversible by HDAC inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Sep 11;115(37):E8765-E8774

Timotius IK, Canneva F, Minakaki G, Pasluosta C, Mocerri S, Casadei N, Riess O, Winkler J, Klucken J, von Hörsten S, Eskofier B. Dynamic footprint based locomotion sway assessment in alpha-synucleinopathic mice using Fast Fourier Transform and Low Pass Filter. *J Neurosci Methods*. 2018 Feb 15;296:1-11

Plank AC, Canneva F, Raber KA, Urbach YK, Dobner J, Puchades M, Bjaalie JG, Gillmann C, Bäuerle T, Riess O, Nguyen HHP, von Hörsten S. Early Alterations in Operant Performance and Prominent Huntingtin Aggregation in a Congenic F344 Rat Line of the Classical CAG<sup>n</sup>1trunc Model of Huntington Disease. *Front Neurosci*. 2018 Jan 25;12:11

### **Internationale Zusammenarbeit**

Dr. A.P. Osmand, Department of Biochemistry and Cellular and Molecular Biology, University of Tennessee, Knoxville: USA

Dr. S. Hunot, Brain & Spine Institute (ICM), Pierre et Marie Curie University, Paris: Frankreich

Dr. Å. Petersén, Translational Neuroendocrine Research Unit, Lund University, Lund: Schweden

Prof. Dr. J.G. Bjaalie, Institute of Basic Medical Sciences, University of Oslo, Oslo: Norwegen