

Paper of the Quarter – QIII/2024 – [TreatHSP.net](https://www.treathsp.net)

Alpha-synuclein fine-tunes neuronal response to pro-inflammatory cytokines

Brain, Behavior and Immunity 2024 Nov. [>>PubMed-Link<<](#)

Veronika Sigutova, Wei Xiang, Martin Regensburger, Beate Winner, Iryna Prots

Pro-inflammatorische Zytokine sind kleine lösliche Moleküle, die Entzündungen im Körper fördern. In letzter Zeit sind sie bei neurologischen Erkrankungen wie der Parkinson-Krankheit in den Fokus gerückt, weil sie über spezifische Rezeptoren direkt mit Nervenzellen (Neuronen) interagieren können und so diese Zellen schädigen können. Es ist jedoch bislang unklar, wie genau Zytokine die Neurone beeinflussen und zur Neurodegeneration beitragen. Unsere Hypothese war, dass die negativen Effekte von Zytokinen auf Neurone durch Alpha-Synuclein (α -syn) verstärkt werden können, einem Protein, das eine zentrale Rolle bei der Parkinson-Krankheit spielt. Pro-inflammatorische Zytokine können entsprechende Rezeptoren auch auf Neuronen aktivieren. Viele Fragen zur Rolle von Zytokinen bei neuronaler Dysfunktion und ihrem Beitrag zur Neurodegeneration wurden bislang jedoch noch nicht untersucht.

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Wirkung proinflammatorischer Zytokine bei der Parkinson-Krankheit. Hierzu erzeugten wir zunächst kortikale Neurone aus sogenannten induziert-pluripotenten Stammzellen von Gesunden und von Parkinson-Erkrankten, die als genetische Ursache eine Duplikation des α -syn-Genlocus (SNCA) aufweisen. Diese Neurone wurden mit den Zytokinen IL-17A, TNF- α , IFN- γ oder einer Kombination aus diesen stimuliert. Um die Neurone zu schützen, behandelten wir sie vor der IL-17A-Stimulation mit NPT100-18A, einer Substanz, die die Aggregation von α -syn verhindert. Wir untersuchten diese Interaktionen anhand von Zytokinrezeptoren, dem Mikrotubuli-Zytoskelett (das neuronale „Gerüst“), den Transport von Mitochondrien innerhalb der Neuronen und deren neuronale elektrische Signal-Aktivität.

Interessanterweise zeigten SNCA-Neuronen höhere Mengen des IL-17A-Rezeptors und eine veränderte Regulierung anderer Zytokinrezeptoren durch IL-17A. Diese Neurone wiesen auch Veränderungen der Gesamtmenge und der Verteilung von Mikrotubuli-Modifikationen auf, die sich durch Zytokine, vor allem durch IL-17A, noch weiter ausprägten. Krankhafte Veränderungen des Eiweißes Tau, einer wichtigen Komponente des Zytoskeletts, wurden ebenfalls durch IL-17A und den Zytokin-Mix verschlimmert. Die Zytokine verlangsamten den Transport von Mitochondrien in den Neuronen, was sich negativ auf die Energieversorgung der Nervenenden auswirkte. Durch die Vorbehandlung der SNCA-Neurone mit NPT100-18A konnten wir die durch IL-17A verursachten Schäden am Mitochondrientransport und an der neuronalen Aktivität verhindern.

Diese Ergebnisse verdeutlichen die schädlichen Auswirkungen von proinflammatorischen Zytokinen, insbesondere von IL-17A, auf die Struktur und Funktion menschlicher Großhirnrinden-Neurone mit α -syn-Pathologie. Es scheint, dass Entzündungsvorgänge den bereits anfälligen Neuronen bei der Parkinson-Krankheit einen „Second Hit“ zufügen und durch zielgerichtete Substanzen gehemmt werden könnten.

Darüber hinaus bilden diese Ergebnisse im Rahmen von TreatHSP.net die Grundlage für eine künftige Erforschung der Auswirkungen von Zytokinen auf kortikale Neuronen, einschließlich kortikaler Motoneurone bei HSP.

Autorin: PD Dr. habil. med. Dr. rer. nat. Iryna Prots

Kontakt: iryna.prots@uk-erlangen.de

Paper of the Quarter – QIII/2024 – [TreatHSP.net](https://www.treathsp.net)

Alpha-synuclein fine-tunes neuronal response to pro-inflammatory cytokines

Brain, Behavior and Immunity 2024 Nov. [>>PubMed-Link<<](#)

Veronika Sigutova, Wei Xiang, Martin Regensburger, Beate Winner, Iryna Prots

Abstract:

Pro-inflammatory cytokines are emerging as neuroinflammatory mediators in Parkinson's disease (PD) due to their ability to act through neuronal cytokine receptors. Critical questions persist regarding the role of cytokines in neuronal dysfunction and their contribution to PD pathology. Specifically, the potential synergy of the hallmark PD protein alpha-synuclein (α -syn) with cytokines is of interest. We therefore investigated the direct impact of pro-inflammatory cytokines on neurons and hypothesized that α -syn pathology exacerbates cytokine-induced neuronal deficits in PD. iPSC-derived cortical neurons (CNs) from healthy controls and patients with α -syn gene locus duplication (SNCA dupl) were stimulated with IL-17A, TNF- α , IFN- γ , or a combination thereof. For rescue experiments, CNs were pre-treated with α -syn anti-oligomerisation compound NPT100-18A prior to IL-17A stimulation. Cytokine receptor expression, microtubule cytoskeleton, axonal transport, and neuronal activity were assessed. SNCA dupl CNs displayed an increased IL-17A receptor expression and impaired IL-17A-mediated cytokine receptor regulation. Cytokines exacerbated the altered distribution of tubulin post-translational modifications in SNCA dupl neurites, with SNCA dupl-specific IL-17A effects. Tau pathology in SNCA dupl CNs was also aggravated by IL-17A and cytokine mix. Cytokines slowed down mitochondrial axonal transport, with IL-17A-mediated retrograde slowing in SNCA dupl only. The pre-treatment of SNCA dupl CNs with NPT100-18A prevented the IL-17A-induced functional impairments in axonal transport and neural activity. Our work elucidates the detrimental effects of pro-inflammatory cytokines, particularly IL-17A, on human neuronal structure and function in the context of α -syn pathology, suggesting that cytokine-mediated inflammation represents a second hit to neurons in PD, which is amenable to disease-modifying therapies that are currently in clinical trials.

Moreover, in the context of TreatHSP.net, these findings build the basis for a future exploration of the effects of cytokines on cortical neurons including cortical motor neurons in HSP.

Author: Iryna Prots, PhD

Contact: iryna.prots@uk-erlangen.de