



Das Inflammasom: zentrale Schaltstelle zwischen Stresssignalen und der Entzündungsreaktion bei neurodegenerativen Erkrankungen?!

George Trendelenburg

Zusammenfassung

Die Entzündungsreaktion spielt eine entscheidende Rolle bei der zerebralen Ischämie. Für das Auslösen der Entzündung spielen proinflammatorische Zytokine wie das Interleukin-1 β (IL-1 β) eine zentrale Rolle. Obwohl bekannt war, dass Caspase-1 für die Prozessierung von IL-1 β notwendig ist, blieben die vorgeschalteten Signaltransduktionswege bis vor kurzem weitgehend unbekannt. Zuletzt ist mit der Charakterisierung des Inflammasoms die Identifizierung des Multiprotein-Komplexes gelungen, der für die Aktivierung der Caspase-1 verantwortlich ist. Die Aktivierung des Inflammasoms kann aber nicht nur zur erhöhten Interleukin-Sekretion, sondern auch zum Zelltod, oder der Entwicklung eines stressresistenten Zustandes führen. Während die Bedeutung des Inflammasoms bei systemischen entzündlichen Erkrankungen bereits gut belegt ist, bleibt die Bedeutung dieses Multiproteinkomplexes bei neurodegenerativen Erkrankungen noch zu klären. In dieser Übersichtsarbeit sollen nicht nur die zugrunde liegenden Theorien (z.B. danger theory) erörtert werden, sondern auch die assoziierten Signalwege, die zur Inflammasom-Aktivierung bei neurodegenerativen Erkrankungen führen können. Mögliche Auswirkungen der Entzündungsreaktion werden diskutiert (z.B. neurodegenerativ versus neuroregenerativ).

Abstract

The inflammasome: central interface between stress signals and inflammatory reaction in neurodegenerative diseases?!

The central role of caspase-1 activation and IL-1 β production in acute brain injury has been known since long time, but only recently has the multiprotein complex - the inflammasome - been characterised. The inflammasome activates pro-caspase-1 which in turn processes IL-1 β ; however it can also under specific conditions lead to cell death. It has been shown that specific pathogens and endogenous signals activate different inflammasomes and yet, the exact contribution of each inflammasome in neurodegenerative disorders remains to be resolved. Activation of the inflammasome in neurons may lead directly to neuronal cell death, whereas at the same time activation within glial cells may induce inflammatory responses or repair mechanisms. Future research should not only focus on cell type specific and time wise activation patterns, but it should examine the differential activation patterns of the various inflammasome types responsible for regulating tissue damage during brain injury.

Key words: Inflammasome; Interleukin-1 β ; cerebral ischemia; danger signal; caspase-1

Rolle der Entzündungsreaktion bei neurodegenerativen Erkrankungen

Bei akuter Hirnschädigung wird eine Entzündungsreaktion ausgelöst, die den lokalen Gewebsschaden weiter fördert. Dabei spielt die Aktivierung des angeborenen Immunsystems eine Schlüsselrolle. Dementsprechend findet sich bei nahezu allen neurodegenerativen Erkrankungen eine mehr

oder weniger stark ausgeprägte Aktivierung dieses Systems.

Durch die vor allem von Mikroglia unterhaltene Entzündungsreaktion werden neurotoxische Substanzen freigesetzt (Dirnagl et al. 1999) und durch *in vivo*-Modelle konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Aktivierung des angeborenen Immunsystems mit dem Ausmaß des neuronalen Schadens korreliert.

Vor allem die sogenannten Toll-Rezeptoren (toll-like receptors; TLRs) spielen eine zentrale Rolle bei der Initiierung der Aktivierung des angeborenen Immunsystems, und zwar nicht nur bei infektiösen Erkrankungen, sondern auch bei nicht-infektiösen ZNS-Erkrankungen wie der zerebralen Ischämie. Demgemäß erwies sich der Verlust verschiedener Toll-Rezeptoren (TLRs) *in vivo* beim ischämischen Hirnschaden als protektiv (Ziegler et al. 2007; Tang et al. 2007).

Analog zu den membranständigen TLRs wurden vor kurzem zytoplasmatische Proteine charakterisiert, die auch in der Lage sind, das angeborene Immunsystem zu aktivieren. Diese Proteine gehören zur Familie der NLRs (nucleotide-binding oligomerisation domain (NOD)-like receptor proteins) und haben ähnliche Eigenschaften wie die TLRs (Akira et al. 2004).

Trotz der Fülle an Daten, die für einen schädigenden Einfluss der Entzündungsreaktion beim akuten Hirnschaden sprechen, häufen sich in letzter Zeit die Anhaltspunkte für einen gleichzeitig neuroprotektiven Charakter. So kann eine lokale, limitierte Entzündungsreaktion auch zu einer beschleunigten Wundheilung führen, kann zur Gewebshomöostase beitragen und kann dabei helfen, dass im Rahmen des Gewebeschadens gebildete toxische Substanzen rascher abgebaut werden.

Endogene Aktivierungsmechanismen des angeborenen Immunsystems

Bei infektiösen Erkrankungen wurden bereits diverse Strukturen der körperfremden Pathogene als sogenannte pathogen-assoziierte molekulare Muster (pathogen-associated molecular patterns oder PAMPs) charakterisiert, die zur Aktivierung des angeborenen Immunsystems führen. Im Gegensatz zu den körperfremden PAMPs bei infektiösen ZNS-Erkrankungen müssen bei nicht-infektiösen ZNS-Erkrankungen (wie dem traumatischen Hirnschaden oder der zerebralen Ischämie) körpereigene Substanzen der Auslöser für die Aktivierung des Immunsystems sein. Unter solchen Umständen kann die Aktivierung des Immunsystems also nicht einfach über einen Unterscheidungsmechanismus zwischen ‚fremd‘ und ‚körpereigen‘ erfolgen.

Ein entsprechendes von Matzinger et al. (2007) unter dem Namen danger theory entwickeltes Modell postuliert das Vorhandensein von endogenen Gefahrensignalen (sog. danger signals oder damage associated molecular patterns [DAMPs]). Man stellt sich vor, dass körpereigene Moleküle vom



geschädigten Gewebe freigesetzt werden und über spezielle Rezeptoren (z.B. TLRs) das Immunsystem stimulieren. In der Tat sind mittlerweile diverse endogene Gefahrensignale identifiziert worden, die offenbar die gleichen Rezeptoren wie die körperfremden PAMPs benutzen.

Rolle der proinflammatorischen Zytokine wie Interleukin-1 beim akuten Hirnschaden

IL-1 mit seinen beiden Subtypen IL-1 α und IL-1 β wird als eines der wichtigsten proinflammatorischen Zytokine angesehen und aktiviert entweder direkt oder über die Induktion anderer Zytokine wie IL-6 oder Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF α) das angeborene Immunsystem. Eine Vielzahl von Beobachtungen belegt die zentrale Rolle, die IL-1 bei der Entstehung des akuten Hirnschadens spielt. IL-1 schädigt Neurone indirekt über die Aktivierung glialer Zellen und der damit verbundenen Freisetzung neurotoxischer Substanzen, hat aber auch selber direkte neurotoxische

sowie neuroprotektive Eigenschaften (Allan et al. 2005). Insgesamt scheinen die bisherigen *in vivo*- und *in vitro*-Daten IL-1 jedoch eher für eine schädigende Rolle zu sprechen und die Hemmung von IL-1 hat protektiven Charakter (Allan et al. 2005; Hara et al. 1997).

Obwohl beide Subtypen (IL-1 α und IL-1 β) ähnliche Funktionen ausüben, betreffen die meisten Befunde den Subtyp IL-1 β . Im Gegensatz zu IL-1 α ist für die Aktivierung und Freisetzung von IL-1 β jedoch aktive Caspase-1 nötig. Die Expression von IL-1 β ist primär über den NF- κ B Signaltransduktionsweg reguliert und ähnelt der Transkriptionsregulation anderer proinflammatorischer Zytokine.

Da neben IL-1 β auch andere, Caspase-1-unabhängige proinflammatorische Zytokine wie TNF- α oder IL-6 einen wichtigen Beitrag bei der Initiierung der Entzündungsantwort liefern, stellt das im Folgenden erläuterte Konzept des Inflammasoms als zentrale Regulationseinheit nur ein Modell dar und ist allenfalls geeignet weitergehende Hypothesen zu generieren.

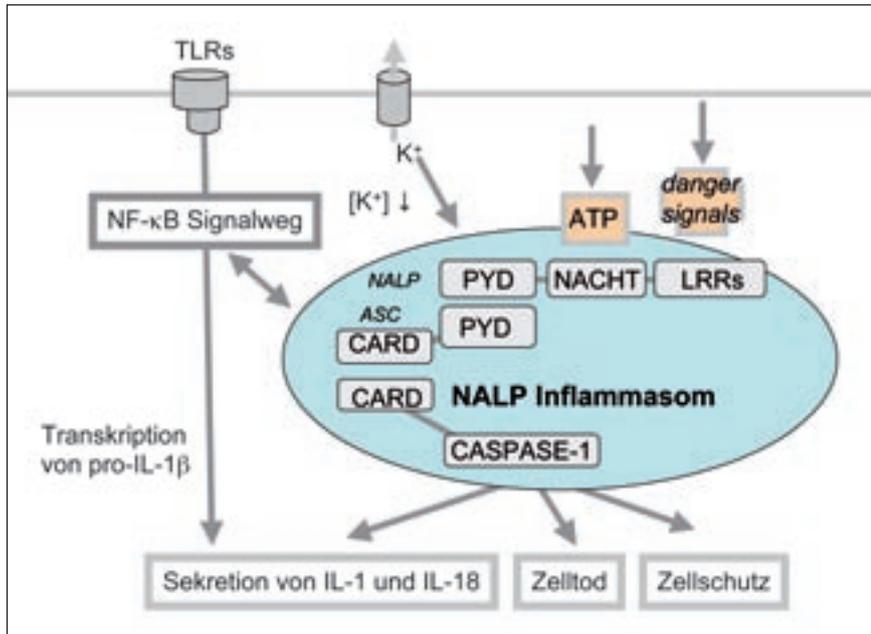
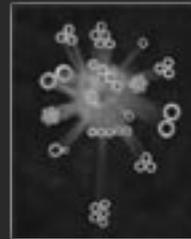
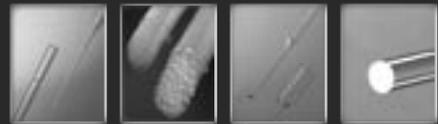


Abb. 1: Zusammensetzung des NALP3-Inflammasoms. Das murine NALP3-Inflammasom ist aus den Proteinen NALP3, ASC und Caspase-1 zusammengesetzt. ASC interagiert über die Pyrin-Domäne (PYD) mit dem NALP-Protein und über die CARD-Domäne mit der Caspase-1, bzw. Pro-Caspase-1. Beim humanen NALP3-Inflammasom werden zwei Pro-Caspase-1-Moleküle (das zweite via CARDINAL) in enge Nachbarschaft gebracht, sodass nach Autokatalyse am Ende die katalytisch aktiven Anteile der Caspase-1 freigesetzt werden können. NALP3 ist eine ATPase und bindet über seine NACHT (nucleoside triphosphatase [NTPase] domain)-Domäne ATP. Aktivierte Caspase-1 schneidet die Vorläuferform von IL-1 β , nämlich pro-IL-1 β , in seine biologisch aktive Form IL-1 β . (TLRs: Toll-like receptors; ATP: Adenosin-triphosphate; NLRs: nucleotide-binding oligomerization (NOD)-like Rezeptor; ASC: apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD domain; NALP: NACHT-, LRR-, und Pyrin-Domäne enthaltendes Protein; LRR: leucine rich repeats).



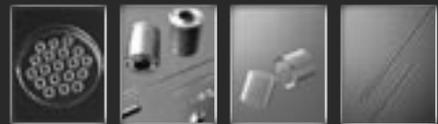
Glaskapillaren

in verschiedenen Formen, Längen & Glasarten bestens geeignet zur Herstellung von Mikropipetten und Mikroelektroden



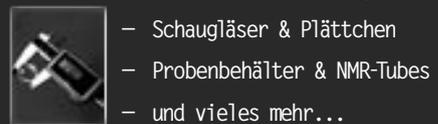
Mikropipetten

vorgezogene Mikropipetten und Mikroelektroden gefertigt nach Ihren Wünschen aus hochwertigem Borosilicatglas oder Sondergläsern



Füllnadeln

Spezialnadeln aus Glas mit Luer-Anschluss. Ideal zum blasenfreien Befüllen von Mikropipetten bis in die Spitze





Aktivierung der Caspase-1: das Inflammasom

Ein entscheidender Durchbruch bei der Charakterisierung der Signalwege, die zur Caspase-1-Aktivierung führen, ist mit der Identifizierung des ‚Inflammasoms‘ gelungen. In Analogie zur Aktivierung von Caspase-9 oder -8 durch das Apaf-1 (Apoptose Protease-Aktivierungsfaktor 1)-Apoptosome oder den Fas/CD95-DISC (death inducing signaling complex) wird Caspase-1 durch einen ca. 700 kDa großen Multiproteinkomplex – das Inflammasom – aktiviert (Martinon et al. 2002). Wie die beiden zuvor erwähnten Caspase aktivierenden Multiproteinkomplexe, sind auch die Bestandteile des Inflammasoms im Zytoplasma als inaktive Monomere vorhanden, bevor sie sich nach einem entsprechenden Signal zusammenlagern und zur Aktivierung von Caspase-1 führen. Nach Oligomerisierung der einzelnen Teilkomponenten entstehen verschiedene, unterschiedlich zusammengesetzte Inflammasome, die in der Lage sind, als Reaktion auf spezifische Reize die inflammatorischen Caspasen-1 und -5 zu aktivieren, die die Vorstufen von IL-1 β , IL-33 und IL-18 in die aktive Form umwandeln. Die Aktivierung dieses Komplexes ist eng mit anderen Signaltransduktionssystemen wie dem NF- κ B-Signaltransduktionsweg verknüpft und

kann je nach Zelltyp zu unterschiedlichen Effekten führen: So kann die Inflammasome-Aktivierung nicht nur zur Aktivierung des angeborenen Immunsystems, sondern auch zum apoptotischen Zelluntergang führen (Abbildung 1).

Inflammasom-Typen. Das Inflammasome besteht aus einer Caspase (Caspase-1; beim Menschen auch aus Caspase-5); aus Mitgliedern der NOD-ähnlichen Rezeptor-Familie (NLRs) wie z.B. IPAF (ICE-Protease-aktivierender Faktor) oder NALPs (NACHT-, LRR- und Pyrin-Domänen enthaltende Proteine); und Adaptorproteinen wie ASC (Apoptose assoziiertes speckähnliches Protein mit einer CARD [Caspase-Rekrutierungs-Domäne]).

Bisher sind mindestens 3 verschiedene Inflammasome beschrieben worden: das IPAF-, das NALP1- und das NALP2/3-Inflammasom. Das IPAF-Inflammasom besteht möglicherweise nur aus IPAF und Caspase-1, während das humane NALP1-Inflammasom aus NALP1, ASC, Caspase-1 und Caspase-5 (welche nicht in Mäusen existiert) zusammengesetzt ist. Das humane NALP2/3-Inflammasom wiederum besteht neben Caspase-1 und NALP-2 oder -3 und aus CARDINAL, welches nicht bei der Maus vorkommt (Martinon et al. 2007) (Abbildung 1).

Die Mitglieder der NLR-Familie besitzen N-terminal eine CARD- oder Pyrin (PYD)-

Domäne, eine typische Nukleotidbindungs-Domäne (NACHT), und eine Ligand-Bindungsstelle, die aus leucinreichen Repeats (LRRs) besteht (Martinon et al. 2007). Das Adaptorprotein ASC ist ein unentbehrlicher Bestandteil der meisten NALP-Inflammasome und verbindet die NALP-Proteine mit Caspase-1.

Verschiedene genetische Defekte in der Struktur von Inflammasom-Komponenten haben sich als Auslöser von hereditären Autoimmunerkrankungen herausgestellt. So werden drei autosomal dominant vererbliche Erkrankungen durch sogenannte gain-of-function-Mutationen im NALP3-Gen verursacht: das familiäre Kälte-Autoinflammations-Syndrom (familial cold autoinflammatory syndrome oder FCAS), das Muckle-Wells-Syndrom (WMS) und das chronische kindliche neurologische, kutane und artikuläre Syndrom (CINCA). Diese Erkrankungen sind durch episodisch auftretende Fieberepisoden, Hautrötungen und lokale Entzündungen charakterisiert und können durch den IL-1-Antagonisten Anakinra therapiert werden (Braddock et al. 2004). Die Mutationen eines anderen NLR-Familienmitglieds, NOD2, führen zu Autoimmunerkrankungen wie Morbus Crohn oder Blau-Syndrom verbunden.

Das Familiäre Mittelmeerfieber (Familial Mediterranean Fever oder FMF) wiederum wird durch das Fehlen eines Inflammasom-Inhibitors verursacht: Homozygote loss-of-function-Mutationen im Pyrin-Gen (dem FMF-Gen) führen über eine Enthemmung des NALP3-Signaltransduktionsweges zu einer überschießenden Entzündungsreaktion, da Pyrin vermutlich als NALP3-Aggregationshemmer wirkt (Chae et al. 2006).

Aktivierung des angeborenen Immunsystems über Toll-like Rezeptoren (TLRs)

Die TLR-Familie ist die bestcharakterisierte Proteingruppe, die Gefahrensignale (danger signals) bzw. die bakteriellen Erkennungsmuster (sog. pathogen associated molecular patterns oder PAMPs) bindet. TLRs sind membranständige Proteine, deren äußere Domänen vorwiegend aus leucinreichen Repeats bestehen (LRRs), und deren intravesikuläre Domäne eine sogenannte Toll/Interleukin-1 interagierende (TIR) Domäne besitzt.

Für die verschiedenen TLRs sind in den letzten Jahren diverse Liganden charakterisiert worden: So erkennt TLR2 Lipopeptide, Peptidoglykan oder Lipoteichonsäure, während TLR4 z.B. Lipopolysaccharid (LPS) erkennt. TLR3 hingegen wird durch virale doppelsträngige RNA aktiviert, und TLR5

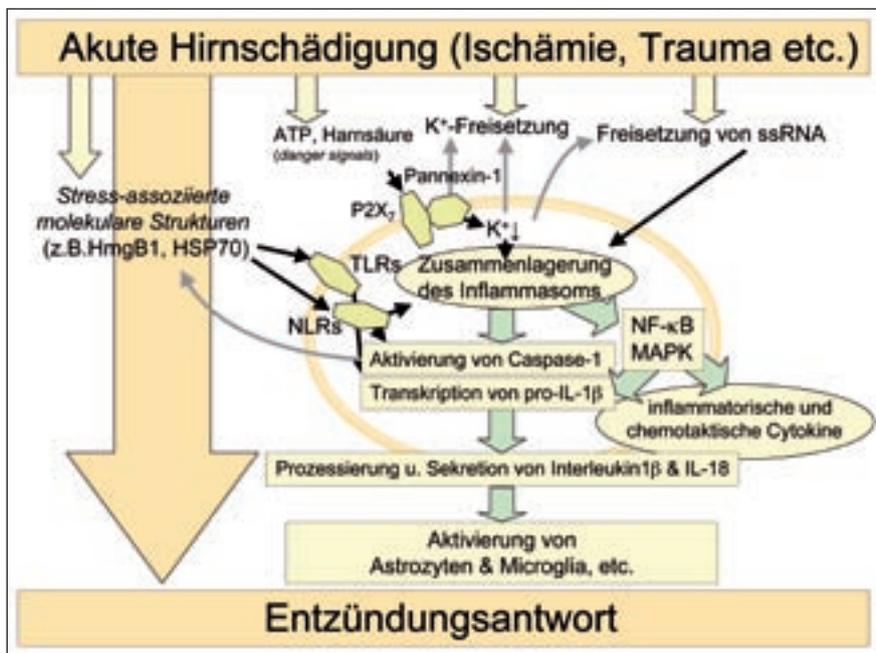


Abb. 2: Die Rolle des Inflammasoms bei der Stressantwort und der Auslösung der Entzündungsreaktion (Exzitotoxine: exzitatorische Aminosäure-Rezeptor-Agonisten; HmgB1: high mobility group box protein 1; ATP: heat shock protein; IFN β : Interferon- β , ein Typ-I-Interferon; IL: Interleukin; MAPK: mitogen-activated protein kinase; NLR: nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor; PGE₂: Prostaglandin E₂; TLR: Toll-like receptors).

erkennt Flagellin, wohingegen TLR9 unmethylierte CpG enthaltende DNA erkennt. TLR7 und TLR8 wiederum binden an einzelsträngige RNA (ssRNA) (Mariathasan et al. 2007; Akira und Takeda 2004).

Mittlerweile sind diverse von geschädigten Zellen selbst freigesetzte, oder in der Extrazellulärmatrix vorhandene Moleküle als endogene TLR-Aktivatoren identifiziert worden und stellen damit potenziell sogenannte danger signals dar.

Fast alle TLRs werden auch im zentralen Nervensystem (ZNS) und zwar vorwiegend in Mikrogliazellen gefunden und werden unter verschiedenen pathologischen Bedingungen hochreguliert (Babcock et al. 2006; Tang et al. 2007).

Ein zentraler Effekt der TLR-Aktivierung besteht darin, dass vor allem über den NK- κ B-Signalweg die Transkription von proinflammatorischen Zytokinen stimuliert wird. Dazu werden verschiedene Signaltransduktionsmoleküle rekrutiert und aktiviert, bevor der Transkriptionsfaktor NF- κ B die Zytokine wie IL-1 β , TNF- α oder IL-6 induziert (Beutler et al. 2006).

Nicht nur aufgrund einer Vielzahl von bekannten Liganden werden vor allem TLR2 und TLR4 als wichtigste TLRs bei akutem Hirnschaden angesehen (Babcock et al. 2006; Tang et al. 2007) und ihre funktionelle Bedeutung beim ischämischen Schlaganfall wurde bereits mittels *in vivo*-Modellen gezeigt (Babcock et al. 2006; Tang et al. 2007; Ziegler et al. 2007; Kielan et al. 2006). Außerdem erhöhen Polymorphismen des TLR4-Gens das Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden (Lin et al. 2005).

Die Toll-Rezeptoren TLR-3,-7,-8 und -9 repräsentieren weitere Rezeptoren, die für die Aktivierung der angeborenen Immunantwort wichtig sein könnten. Diese Rezeptoren erkennen normalerweise bakterielle oder virale Nucleinsäuren, können aber auch unter bestimmten Situationen mit körpereigenen Nucleinsäuren reagieren.

TLR9 zum Beispiel reagiert normalerweise mit bakterieller oder viraler DNA, die unmethylierte CpG-Motife besitzt. Da jedoch auch im normalen Säugetiererbgut unmethylierte CpG-Nucleotide vorkommen, kann TLR9 auch mit dieser DNA reagieren,

wenn Sie unter pathologischen Umständen freigesetzt wird (Beutler et al. 2006). Erst kürzlich wurde im Maus-Schlaganfallmodell demonstriert, dass TLR9-Signaltransduktionswege auch therapeutisch genutzt werden können (Stevens et al. 2008).

Die Vielzahl an Daten, die einen schädigenden Einfluss der TLRs bei der Entstehung des Hirnschadens belegen, schließt aber nicht aus, dass TLRs auch einen günstigen Einfluss auf die Regenerationsfähigkeit, das neuronale Überleben, oder die Modulation der Neurogenese haben, wie bereits für TLR2 und TLR4 gezeigt werden konnte (Babcock et al. 2006).

Aktivierung des Inflammasoms und NLRs

Während die extrazellulären bakteriellen oder endogenen Gefahrensignale (PAMPs und DAMPs) vorwiegend über die TLRs erkannt werden, ist die Überwachung des Zytoplasmas wahrscheinlich Rolle der NLRs (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors). Die NLR-Familie

Leadership

International research and engineering teams guarantee creativity and precision for HEKA instruments and software.

www.heka.com

HEKA Elektronik
Dr. Schulze GmbH
Wiesenstraße 71
D-67466 Lambrecht/Pfalz
Germany
phone +49 (0) 63 25 / 95 53-0
fax +49 (0) 63 25 / 95 53-50
eMail sales@heka.com

HEKA Electronics Inc.
47 Keddy Bridge Road
R.R. #2
Mahone Bay, NS B0J 2E0
Canada
phone +1 902 624 0606
fax +1 902 624 0310
eMail nasales@heka.com

HEKA Instruments Inc.
33 Valley Road
Southboro, MA 01772
USA
phone +1 866 742 0606
fax +1 508 481 8945
eMail nasales@heka.com



Electrophysiology

Electrochemistry

HEKA provides the finest instruments today to achieve the needed progress of tomorrow...

- patch clamp amplifiers
- multi-channel stimulation/acquisition patch clamp systems
- potentiostats/galvanostats
- acquisition interfaces
- software for acquisition and analysis
- pipette pullers
- micromanipulators
- complete patch clamp set-ups
- scanning electrochemical microscopes





besteht aus 23 löslichen zytosolischen Proteinen, die NALPs, NODs und IPAF umfasst. All diese Proteine werden primär in immunkompetenten Zellen exprimiert, obwohl einzelne Proteine wie z.B. das NOD1 auch ubiquitär exprimiert werden.

In Analogie zu den membranständigen TLRs wird vermutet, dass auch die zytosolischen NLRs die spezifischen Liganden über ihre LRR-Domänen erkennen. Mittlerweile sind auch für die verschiedenen NLRs unterschiedliche Agonisten identifiziert worden: So spielen für die Aktivierung des NALP3-Inflammasoms vor allem gram-positive Erreger wie *Staphylococcus aureus* oder *Listeria monocytogenes* eine Rolle, während gram-negative Erreger wie *Salmonella typhimurium*, *Legionella pneumophila* oder *Shigella flexneri* das IPAF-Inflammasom aktivieren (Mariathasan et al. 2007).

Neben den bakteriellen Agonisten sind auch körpereigene Substanzen identifiziert worden, die die verschiedenen Inflammasom-Typen aktivieren können. So erkennt NALP3 zum Beispiel Harnstoffkristalle, Kalziumpyrophosphatkristalle sowie das Abfallen der intrazellulären Kaliumkonzentration. Insofern können wahrscheinlich alle Umstände, die zu einer Reduzierung des intrazellulären Kaliumspiegels führen, zu einer Aktivierung des NALP3-Inflammasoms führen: also verschiedene Toxine, hypotoner Stress, Ionophoren oder hohe extrazelluläre ATP-Konzentrationen (Petrilli et al. 2007).

Wechselwirkungen zwischen den TLRs und den NLRs und dem Inflammasom

Das Erkennungssystem von bakteriellen oder endogenen danger signals umfasst neben den bereits erwähnten TLRs und NLRs auch eine dritte Protein-Familie, die sogenannten Retinolsäure-induzierbare I (RIG-I)-ähnlichen Helicasen (RLHs; wie z.B. RIG-I und MDA5 für Melanom-Differenzierungs-assoziiertes Gen 5). Auch diese Helicasen können neben viraler RNA auch wirtseigene RNA binden.

Diese verschiedenen Erkennungssysteme für körperfremde oder stressassoziierte Substanzen interagieren auf verschiedene Weise miteinander: TLR-Liganden wie Flagellin oder einzelsträngige RNA (ssRNA) aktivieren nicht nur TLRs, sondern auch das Inflammasom (Kanneganti et al. 2006). TLR-Agonisten können nicht nur die Transkription von pro-IL-1, sondern auch die von NLRs (z.B. NALP3), von Caspase-1 oder Caspase-11 induzieren (Mariathasan et al. 2007; Kanneganti et al. 2006; Martinon und Tschopp 2004). Andererseits sind pro-inflammatorische Zytokine

wie IL-1 in der Lage, auch selber den NF- κ B-Signaltransduktionsweg zu aktivieren. Weitergehend wurde schon gezeigt, dass Caspase-1 das wichtige TLR-assoziierte Adaptorprotein MAL (MyD88 adaptor like; bzw. TIRAP) schneiden kann, dessen Verlust einem kardialen Ischämiemodell protektiv war.

Aber auch auf anderem Weg interagieren einzelne NLRs (z.B. NOD-1,-2) mit TLR-Signalwegen: z.B. ist das Adaptorprotein RICK (RIP-like interacting CLARP kinase) in die Informationsverarbeitung beider Rezeptorgruppen – der TLRs und der NLRs – involviert (Kobayashi et al. 2002), obwohl diese Ansicht nicht unumstritten ist (Park et al. 2007). NOD2 wird durch TLRs induziert, moduliert TLR-vermittelte Signale und verursacht – genauso wie TLR2 – in einem Sepsismodell frühen neuronalen Zellschaden.

Potenzielle Gefahrensignale bei akuter Neurodegeneration

Inbesondere weil neben den TLRs auch verschiedene NLRs und Inflammasom-Komponenten im ZNS exprimiert werden, kann man davon ausgehen, dass das Inflammasom eine wichtige Rolle bei der Entzündungsreaktion nach Hirnschädigung spielt. Verschiedene endogene von untergehenden Zellen freigesetzte Liganden kommen als Inflammasom-Aktivatoren bei neurodegenerativen Erkrankungen in Frage (Kanneganti et al. 2006): z.B. können RNA oder DNA nach ihrer Freisetzung aus nekrotischen Zellen sowohl TLRs als auch das Inflammasom aktivieren (Matzinger 2007; Martinon 2007) (Abbildung 2).

In Angesicht der Vielzahl von Inflammasom aktivierenden Substanzen kann man davon ausgehen, dass es wahrscheinlicher ist, dass die Aktivierung des Inflammasoms eher über einen gemeinsamen intrazellulären Botenstoff stattfindet, als durch eine direkte Interaktion mit dem Inflammasom. Möglicherweise spielt der Abfall der intrazellulären Kaliumkonzentration oder die Bildung von Harnsäure eine entscheidende Rolle (Petrilli et al. 2007). Geschädigte Zellen degradieren ihre Nukleinsäuren rasch und die dabei freigesetzten Purine werden in Harnsäure umgewandelt, welche Monosodium-Urat (MSU)- Kristalle bildet, die wiederum TLRs oder NALPs aktivieren, und so zur Caspase-1-Aktivierung bzw. IL-1 β -Produktion führen (Martinon et al. 2006, 2007). Hohe Serum-Harnsäurespiegel sind mit einer schlechteren Prognose von Schlaganfall-Patienten korreliert.

Einen andere Gruppe endogener TLR-Liganden stellt die Familie der Hitze-Schock-

Proteine (HSP oder heat shock proteins) wie HSP-60,-70 oder -90 dar. Erst in jüngster Zeit sind diese auch als Inflammasom-Agonisten beschrieben wurden (Mayor et al. 2007). Die HSPs werden rasch von nekrotischen Zellen freigesetzt, aber nicht von apoptotischen Zellen. Obwohl sie als vorwiegend neuroprotektiv angesehen werden, können diese Proteine auch eine Inflammasomantwort auslösen (Dirnagl et al. 1999, 2003).

Erhöhtes extrazelluläres ATP und Kaliumausstrom repräsentieren weitere möglicherweise bei der zerebralen Ischämie entscheidende Mechanismen zur Erkennung des Gewebssresses. Beide, ATP und K⁺, sind wahrscheinlich maßgeblich bei der Entstehung des zerebralen Gewebsschadens involviert und führen zu einer Inflammasom-Zusammenlagerung und -Aktivierung (Gurcel et al. 2006).

Durch eine hohe extrazelluläre ATP-Konzentration kommt es zu einer P2X₇-Rezeptor-Aktivierung, die über den assoziierten Halbkanal Pannexin-1 zum Kaliumausstrom und schließlich zu einem Abfall der intrazellulären Kaliumkonzentration führt, welche NALP-Inflammasome aktiviert (Petrilli et al. 2007). *In vitro*-Befunde belegen, dass die Konzentration des extrazellulären ATP bei ischämischen Stress mit dem Ausmaß des neuronalen Zelltodes und der Inflammasomantwort korreliert.

Obwohl die ATP-Konzentrationen unter Entzündungsbedingungen gewaltig steigen können, werden die für eine Aktivierung von Caspase-1 nötigen ATP-Konzentrationen im extrazellulären Milieu wahrscheinlich jedoch nicht erreicht (Dirnagl et al. 1999; Kanneganti et al. 2007). Und trotz aller Indizien, die für eine wichtige Rolle des beschriebenen P2X₇-Systems für den neuronalen Zelltod beim Schlaganfall sprechen, muss man berücksichtigen, dass sich das Infarktvolume von P2X₇-Knockout-Mäusen nicht signifikant von dem von Wilty-Vergleichstieren unterscheidet.

Das Komplementsystem könnte im Übrigen ebenso über einen K⁺-Ausstrom zur Caspase-1-Aktivierung beitragen, da bei der Entstehung des terminalen Membran-Komplexes ebenso die Zellmembran perforiert wird. Beide, sowohl die TLR-Familie, als auch das Komplementsystem, stellen zwei gut bekannte Arme des angeborenen Immunsystems dar und beide Systeme interagieren auch *in vivo* miteinander. Dennoch ist der genaue Beitrag, den das Komplementsystem zur Entstehung des neurodegenerativen Gewebsschadens liefert, noch umstritten (Del Zoppo 1999).

Heparansulfat, ein biologisch aktives Saccharid, welches während einer Ent-

zündung freigesetzt wird, ist in der Lage bestimmte Zellen genauso stark wie LPS zu aktivieren und repräsentiert damit ein weiteres potenzielles Gefahrensignal bei der zerebralen Ischämie. Heparansulfat kann wie die verwandte Hyaluronsäure an TLR4 binden. Mrp8 (myeloid related protein 8), ein weiterer TLR4-Agonist, stellt einen weiteren endogenen Gefahrenbotenstoff dar. Weitere endogene nach Hirnschaden induzierte Moleküle, die TLRs aktivieren, sind Fibronectin, gesättigte Fettsäuren und Hmgb1 (high mobility group box 1 protein). Das nukleäre Protein Hmgb1 ist normalerweise für die Transkriptionsregulation und die DNA-Faltung nötig. Es hat sich jedoch gezeigt, dass Hmgb1 zusätzlich zu seiner nukleären Rolle einen entscheidenden Entzündungsmediator darstellt. Hmgb1 wird von nekrotischen Zellen oder aktivierten Makrophagen, aber nicht von apoptotischen Zellen freigesetzt. Hmgb1 interagiert mit TLRs und dem RAGE (receptor for advanced glycation end products)-Rezeptor (Scaffidi et al. 2002). Auch für Hmgb1 hat sich gezeigt, dass dieses Protein neben seiner proinflammatorischen Funktion eine wichtige

Rolle bei der Gewebsreparatur und bei der Endothelregeneration beim ischämischen Gewebsschaden spielt.

Aktivierung des Inflammasoms und neuroprotektives Potenzial

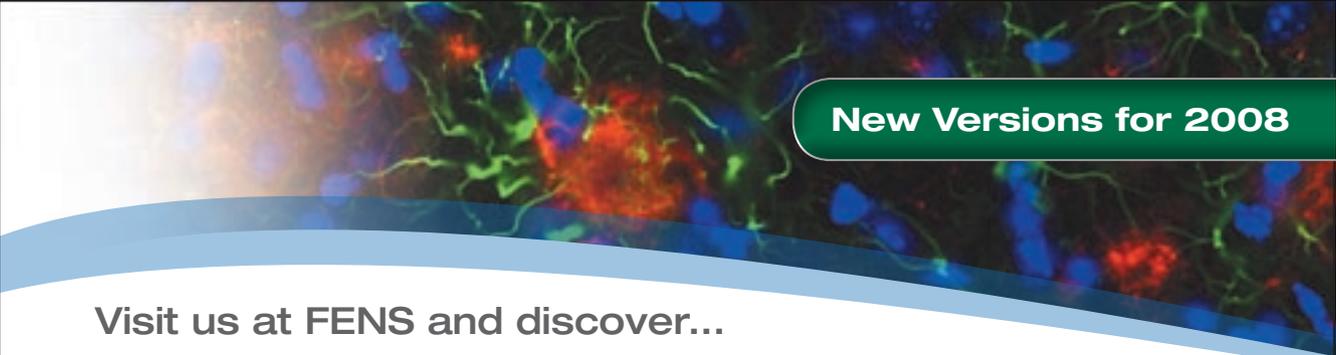
Neben seiner Bedeutung für die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 β hat sich gezeigt, dass das Inflammasom auch über die Aktivierung protektiver Mechanismen zur Verbesserung des zellulären Überlebens beitragen kann. So hat sich z.B. gezeigt, dass ein von einem Toxin verursachter K⁺-Ausstrom in humanen Fibroblasten über eine inflammasomvermittelte Induktion von bestimmten Lipid-Genen zu einer erhöhten Zellüberlebensrate führt (Gurcel et al. 2006).

Möglicherweise ist das Inflammasom aber nicht nur als zentrale Schaltstelle bei verschiedenen neuroprotektiven Vorgängen von Bedeutung, sondern könnte auch bei Phänomenen wie der ischämischen Präkonditionierung eine entscheidende Rolle spielen, und es ist bekannt, dass proinflammatorische Substanzen wie LPS oder

IL-1 β eine Gewebstoleranz gegenüber einer Ischämie hervorrufen können (Dirnagl et al. 2003). Unter Präkonditionierung versteht man die Eigenschaft eines Gewebes, auf einen gering ausgeprägten, normalerweise schädigenden (oder pro-inflammatorischen) Stress-Stimulus mit der Aktivierung von protektiven Eigenschaften so zu reagieren, dass ein später verabreichter, normalerweise für die Zellen oder das Organ tödlicher Stimulus ohne größeren Schaden toleriert werden kann (Dirnagl et al. 2003).

Modulation der Inflammasomaktivierung

Das TLR-Signalsystem wird auf verschiedenen Ebenen reguliert und es sind heute mindestens fünf verschiedene Hemmprinzipien bekannt (Liew et al. 2005): So gibt es sogenannte extrazelluläre Decoy-Rezeptoren, intrazelluläre Inhibitoren, membranständige Inhibitoren sowie eine Regulation des TLR-Systems über einen beschleunigten TLR-Protein-Abbau oder eine TLR-induzierte Apoptose der jeweiligen Zelle. Die Liste der TLR-Regulatoren umfasst lösliche Spleißvarianten von TLRs, Kurzformen



New Versions for 2008

Visit us at FENS and discover...

The leading tools in neuroscience research

At MBF, we are dedicated to providing you with the most comprehensive microscopy image analysis solutions and the best support in the industry. We invite you to view our latest product offerings, recently updated to provide even more of the research tools your lab requires.

- [NeuroLucida >](#) for Neuroanatomical Analysis
- [Stereo Investigator >](#) for Unbiased Stereology
- [AutoNeuron >](#) for Automated Neuron Tracing
- [Densita >](#) for Autoradiography
- [Virtual Slice >](#) for Full Slide Imaging



MicroBrightField Europe e.K.

web: www.mbfbioscience.com | **email:** info@mbfbioscience.com | **phone:** +49 (0)391 732 6989

Providing trusted solutions to neuroscience researchers for more than 20 years



der Adaptorproteine sowie diverse andere Proteine wie z.B. SIGIRR (single immunoglobulin interleukin-1-related receptor), TRAILR (tumour-necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor), RP105, IRAKM (interleukin-1 receptor-associated kinase-M), SOCS1 (suppressor of cytokine signaling 1), NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain protein2), PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase), TOLLIP (Toll-interacting protein), Bcl-3 (B cell leukaemia-3) oder A20 (Liew et al. 2005; Akira und Takeda 2004).

Im Gegensatz zum TLR-System gibt es bisher wenig Information über die Regulation des zytoplasmatischen NLR-Systems.

Aufgrund ihres modulären Aufbaus können zumindest zwei Gruppen von Inflammasom-Modulatoren unterschieden werden. Die erste Gruppe besteht aus Proteinen, die eine sogenannte CARD-Domäne besitzen (z.B. COPs für CARD only proteins) und umfasst Kurzformen der Caspase-1 wie Iceberg, INCA (inhibitory caspase recruitment domain protein) oder die humane Caspase-12. Die zweite Gruppe ist durch das Vorhandensein einer PYD-Domäne charakterisiert und umfasst Proteine wie PYNOD (protein containing a PYD- and a NOD-domain) oder verschiedene POPs (pyrin only proteins) (Martinon et al. 2007; Chae et al. 2006). Diese Proteine greifen in die Interaktion der jeweiligen Domänen von ASC und NALP-Proteinen bei der Zusammenlagerung des Inflammasoms ein. Weitere NLR-Hemmer sind das Erbin (Erb2-interacting protein); NOD2S, eine Kurzform von NOD, sowie PI-9 (proteinase-inhibitor-9) sowie DASC (decoy ASC molecule). Allerdings besitzen humane COPs (CARD only proteins) und POPs (pyrin only proteins) keine entsprechenden Äquivalente in der Maus und können deshalb bei dieser Spezies nicht zur Inflammasom-Regulation beitragen (Stehlik et al. 2007).

Beim Menschen wird die klinische Relevanz dieser Proteine belegt durch den Effekt von Mutationen im Pyrin-Gen, welche das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF) verursachen.

Medikamente, welche die Inflammasom-Zusammenlagerung beeinflussen befinden sich derzeit bereits in der Entwicklung und Caspase-1-Hemmer (z.B. Pralnacasan) sowie IL-1-antagonisierende Medikamente (z.B. IL-1Ra oder Anakinra) haben schon Einzug in die klinische Behandlung von systemischen Autoimmunerkrankungen wie der Gicht oder der rheumatoiden Arthritis gefunden (Braddock et al. 2004). Jüngste Ergebnisse einer Phase II-Studie zur IL-1Ra-Behandlung von Schlaganfall-

Patienten haben vielversprechende Resultate erbracht.

Die Regulation des Autoimmunsystems mit all den verschiedenen Interaktionen zwischen den membranständigen Rezeptoren für danger signals (z.B. TLRs), den zytoplasmatischen (z.B. den NLRs), den verschiedenen Inflammasomen sowie den unterschiedlichen Regulatoren gibt aber noch viele Rätsel auf. Da diese Systeme jedoch in einer Vielzahl von Erkrankungen in unterschiedlichsten Organen eine große Bedeutung zu spielen scheinen, wird derzeit forciert an der Entwicklung entsprechender Therapeutika gearbeitet.

Zusammenfassung

Obwohl die herausragende Rolle der Caspase-1-Aktivierung und IL-1 β -Produktion beim akuten Hirnschaden seit vielen Jahren bekannt ist, ist erst kürzlich die Charakterisierung des Inflammasoms gelungen, welches nach seiner Zusammenlagerung als Multiprotein-Komplex für die Caspase-1-Aktivierung verantwortlich ist. Neben der über Caspase-1 vermittelten Prozessierung von IL-1 β kann das Inflammasom unter bestimmten Bedingungen auch zum neuronalen Zelltod oder zum verbesserten zellulären Überleben beitragen.

Es hat sich mittlerweile gezeigt, dass spezifische Pathogene bzw. spezifische Gefahrensignale (danger signals) unterschiedliche Inflammasome aktivieren. Dennoch bleibt der exakte Beitrag jedes Inflammasoms bzw. der einzelnen Subkomponenten für die neurodegenerativen Erkrankungen noch zu klären. Dabei muss auch das zelluläre und zeitliche Expressionsmuster der einzelnen Komponenten entsprechende Berücksichtigung finden.

Literatur

- Akira, S. und Takeda, K. (2004): Toll-like receptor signaling. *Nat Rev Immunol* 4: 499-511.
- Allan, S.M., Tyrrell, P.J. und Rothwell, N.J. (2005): Interleukin-1 and neuronal injury. *Nat Rev Immunol* 5: 629-40.
- Babcock, A.A., Wrenfeldt, M., Holm, T., Nielsen, H.H., Dissing-Olesen, L., Toft-Hansen, H., Millward, J.M., Landmann, R., Rivest, S., Finsen, B. und Owens, T. (2006): Toll-like receptor 2 signaling in response to brain injury: an innate bridge to neuroinflammation. *J Neurosci* 26: 12826-37.
- Beutler, B., Jiang, Z., Georgel, P., Crozat, K., Croker, B., Rutschmann, S., Du, X. und Hoebe, K. (2006): Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large. *Annu Rev Immunol* 24: 353-89.
- Braddock, M. und Quinn, A. (2004): Targeting IL-1 in inflammatory disease: new opportuni-

ties for therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov* 3: 330-9.

- Chae, J.J., Wood, G., Masters, S.L., Richard, K., Park, G., Smith, B.J. und Kastner, D.L. (2006): The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 9982-7.
- del Zoppo, G.J. (1999): In stroke, complement will get you nowhere. *Nat Med* 5: 995-6.
- Dirnagl, U., Iadecola, C. und Moskowitz, M.A. (1999): Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 22: 391-397.
- Dirnagl, U., Simon, R.P. und Hallenbeck, J.M. (2003): Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection. *Trends Neurosci* 26: 248-254.
- Gurcel, L., Abrami, L., Girardin, S. und Tschopp, van der Goot (2006): Caspase-1 activation of lipid metabolic pathways in response to bacterial pore-forming toxins promotes cell survival. *Cell* 126: 1135-45.
- Hara, H., Friedlander, R.M., Gagliardini, V., Ayata, C., Fink, K., Huang, Z., Shimizu-Sasamata, M., Yuan, J. und Moskowitz, M.A. (1997): Inhibition of interleukin 1 β converting enzyme family proteases reduces ischemic and excitotoxic neuronal damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 2007-12.
- Kanneganti, T.D., Lamkanfi, M., Kim, Y.G., Chen, G., Park, J.H., Franchi, L., Vandenabeele, P. und Nunez, G. (2007): Pannexin-1-mediated recognition of bacterial molecules activates the cryopyrin inflammasome independent of Toll-like receptor signaling. *Immunity* 26: 433-43.
- Kanneganti, T.D., Ozoren, N., Body-Malapel, M., Amer, A., Park, J.H., Franchi, L., Whitfield, J., Barchet, W., Colonna, M., Vandenabeele, P., Bertin, J., Coyle, A., Grant, E.P., Akira, S. und Nunez, G. (2006): Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3. *Nature* 440: 233-6.
- Kobayashi, K., Inohara, N., Hernandez, L.D., Galan, J.E., Nunez, G., Janeway, C.A., Medzhitov, R. und Flavell, R.A. (2002): RICK/Rip2/CARDIAK mediates signaling for receptors of the innate and adaptive immune systems. *Nature* 416: 194-9.
- Liew, F.Y., Xu, D., Brint, E.K. und O'Neill, L.A. (2005): Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses. *Nat Rev Immunol* 5: 446-58.
- Lin, Y.C., Chang, Y.M., Yu, J.M., Yen, J.H., Chang, J.G. und Hu, C.J. (2005): Toll-like receptor 4 gene C119A but not Asp299Gly polymorphism is associated with ischemic stroke among ethnic Chinese in Taiwan. *Atherosclerosis* 180: 305-9.
- Mariathasan, S. und Monack, D.M. (2007): Inflammasome adaptors and sensors: intracellular regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 7: 31-40.
- Martinon, F., Petrilli, V., Mayor, A., Tardivel, A. und Tschopp, J. (2006): Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 440: 237-41.
- Martinon, F. und Tschopp, J. (2007): Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ* 14: 10-22.
- Martinon, F., Burns, K. und Tschopp, J. (2002): The inflammasome: a molecular platform triggering



activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 10: 417-26.

Matzinger, P. (2007): Friendly and dangerous signals: is the tissue in control? *Nat Immunol* 8: 11-3.

Mayor, A., Martinon, F., De Smedt, T., Petrilli, V. und Tschopp, J. (2007): A crucial function of SGT1 and HSP90 in inflammasome activity links mammalian and plant innate immune responses. *Nat Immunol* 8: 497-503.

Park, J.H., Kim, Y.G., McDonald, C., Kanneganti, T.D., Hasegawa, M., Body-Malapel, M., Inohara, N. und Nunez, G. (2007): RICK/RIP2 mediates innate immune responses induced through Nod1 and Nod2 but not TLRs. *J Immunol* 178: 2380-6.

Petrilli, V., Papin, S., Dostert, C., Mayor, A., Martinon, F. und Tschopp, J. (2007): Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration. *Cell Death Differ* 14: 1583-9.

Scaffidi, P., Misteli, T. und Bianchi, M.E. (2002): Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature* 418: 191-5.

Stehlik, C. und Dorfleutner, A. (2007): COPs and POPs: Modulators of Inflammation Activity. *J Immunol* 179: 7993-8.

Stevens, S.L., Ciesielski, T.M., Marsh, B.J., Yang, T., Homen, D.S., Boule, J.L., Lessov, N.S., Simon, R.P. und Stenzel-Poore, M.P. (2008): Toll-like receptor 9: a new target of ischemic preconditioning in the brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. (im Druck)

Tang, S.C., Arumugam, T.V., Xu, X., Cheng, A., Mughal, M.R., Jo, D.G., Lathia, J.D., Siler, D.A., Chigurupati, S., Ouyang, X., Magnus, T., Camandola, S. und Mattson, M.P. (2007): Pivotal role for neuronal Toll-like receptors in ischemic brain injury and functional deficits. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 13798-803.

Trendelenburg, G. (2008): Acute Neurodegeneration and the Inflammasome: Central Processor for Danger Signals and the Inflammatory Response? *J Cereb Blood Flow Metab* 28: 867-881.

Ziegler, G., Harhausen, D., Prinz, V., König, J., Schepers, C., Röhr, C., Hoffmann, O., Lehrach, H., Niefeld, W. und Trendelenburg, G. (2007): TLR has a detrimental role in mouse transient focal cerebral ischemia. *Biochem Biophys Res Commun* 359: 574-579.

Kurzbiografie

George Trendelenburg, geb. 1966 in Homburg, studierte mit dem Abschluss Vordiplom bis 1987 Maschinenbau an der Universität Kaiserslautern. 1987 - 90 studierte er Humanmedizin an der Universität des Saarlandes und weiter zum 3. Staatsexamen im Jahr 1994 an der Freien Universität Berlin. Die medizinische Promotion fertigte er 1994 - 96 an der FU Berlin in der Abteilung für Gastroenterologie mit einem Stipendium der Maria-Sonnenfeld-Stiftung mit dem Thema „Expressionsanalyse einer Kolonkarzinom cDNA- Bibliothek und Identifizierung eines neuen A-Kinase-Ankerproteins (AKAP149) mit einer RNA-Bindungsdomäne“ an. Seit 1996 ist er wissenschaftlicher Assistent in der Neurologischen Klinik der Charité, Berlin (Direktor: Prof. Dr. K.M. Einhaupl) bzw. in der Abteilung für Experimentelle Neurologie (Direktor: Prof. Dr. U. Dirnagl). 2004 erhielt er die Facharztanerkennung (FA für Neurologie).

Glossar/Abkürzungen und Acronyme

- Apaf1:** apoptotic protease activating factor 1
- ASC:** apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD domain
- ATP:** Adenosintriphosphat
- CARD:** Caspase-Rekrutierungs Domäne
- CARDINAL:** CARD inhibitor of NFκB-activating ligands (auch CARD8 bezeichnet)
- COP:** CARD-only protein
- DAMPs:** schadenassoziierte molekulare Muster (damage associated molecular patterns)
- DASC:** decoy-ASC molecule

The "Swiss Army Knife" of Electrophysiology



ELC-03XS

Suitable for **extracellular recordings** with high gain, **juxtosomal filling** of dyes or DNA, **intracellular recordings**, **whole-cell patch clamp** in true CC or VC mode, single cell stimulation and **electroporation**, amperometry and voltammetry, and iontophoresis

Versatile Current Clamp Amplifier



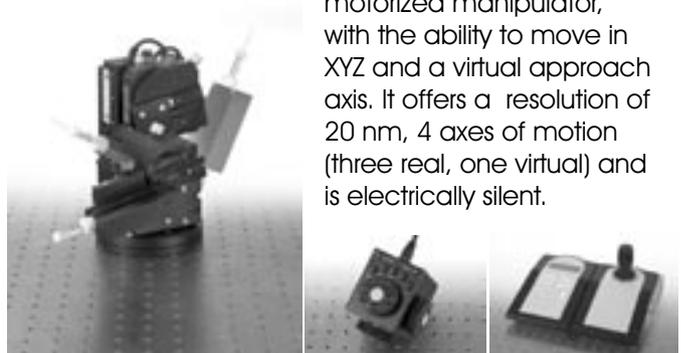
BA-03X

Suitable for **intracellular recordings**, **extracellular recordings** with high gain and **electroporation**



PatchStar

The PatchStar is a high precision, stable and motorized manipulator, with the ability to move in XYZ and a virtual approach axis. It offers a resolution of 20 nm, 4 axes of motion (three real, one virtual) and is electrically silent.



Other npi electronic instruments

- Single Electrode voltage clamp amplifiers
- Two Electrode voltage clamp amplifiers
- Temperature control systems
- Bridge-/Intracellular amplifiers
- Extracellular amplifiers
- EPMS modular system, Bessel filters
- Drug application systems
- Data acquisition hard and software
- Voltammetric / amperometric amplifiers
- ALA Scientific perfusion systems and accessories**
- EXFO Burleigh micropositioners and mounts**
- Scientifica micropositioners and mounts**

npi electronic GmbH

Hauptstrasse 96, D-71732 Tamm, Germany
 Phone +49 (0)7141-9730230; Fax: +49 (0)7141-9730240
 support@npielectronic.com; http://www.npielectronic.com

► Grafische Gestaltungsregeln für wissenschaftliche Arbeiten



1. Aufl. 2008, 312 S. kart.
€ (D) 29,95 / € (A) 30,79 / CHF 49,-
ISBN 978-3-8274-1931-6

Katharina Hien / Steffen Rümpler

Grafische Gestaltung in Naturwissenschaften und Medizin

Gestalten Sie Ihre Vorträge, Poster und Veröffentlichungen grafisch ansprechend und professionell!

Sie studieren, arbeiten oder forschen in der Medizin oder den Naturwissenschaften? Sie sind in der wissenschaftlichen Ausbildung tätig? Dann ist dies das richtige Buch für Sie! Mit guter Gestaltung können Sie Ihre Vorträge, Poster und Veröffentlichungen Ihrem Zielpublikum anschaulich näher bringen und Forschungsergebnisse optimal präsentieren.

Katharina Hien und Steffen Rümpler liefern Ihnen nützliche Gestaltungshinweise und praktische Produktionstipps, um Grafiken und Fotos, Poster und Vorträge, Abschlussarbeiten und andere Präsentationen ansprechend und präzise darzustellen. Sie erfahren, wie Sie Bilder effektiv erzeugen und einsetzen, geschickt mit Schrift umgehen, sinnvolle Farbkombinationen finden und auf diese Weise die Aufmerksamkeit Ihres Zielpublikums lenken. Mehr als 250 farbige Abbildungen veranschaulichen die angesprochenen Themen. Der Praxisteil vermittelt, wie Sie Ihre Erkenntnisse am Computer umsetzen können.

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG

Bequem bestellen:

- direkt bei www.spektrum-verlag.de
- per E-Mail: SDC-bookorder@springer.com
- telefonisch: + 49 6221 345-0
- per Fax: + 49 6221 345-4229

Alle Preise zzgl. Versandkosten (D: € 3,50 / A: € 3,90 / CH: SFR 6,20, jeweils pro Lieferung). Sämtliche Preise inkl. Mehrwertsteuer. Preise unter Vorbehalt. Der € (A)-Preis ist uns vom dortigen Importeur als Mindestpreis genannt worden. Der sFr-Preis ist eine unverbindliche Preisempfehlung.

DISC: death-inducing signaling complex
ERBIN: erbinteragierendes Protein
FMF: familiäres Mittelmeerfieber
GABA: γ -Aminobuttersäure
HMGB1: high-mobility group box 1 protein
HSP: Hitze-Schock-Protein (heat shock protein)
INCA: inhibitory caspase recruitment domain protein
IPAF: ice protease-activating factor (auch als CARD12 bezeichnet)
IRAKM: interleukin-1 receptor-associated kinase-M
LPS: Lipopolysaccharid
LRR: leucinreiche Repeats
MAL/TIRAP: MyD88 adaptor-like (oder TIR domain-containing adaptor protein)
MAP: mitogenaktivierte Proteinkinase
MDA-5: melanoma differentiation associated gene-5
MDP: Muramyl dipeptide
Mrp8: myeloid-related protein-8
MSU: monosodium urate
MyD88: myeloid differentiation primary response gene 88
NACHT: Nucleosid-Triphosphatase (NT-Pase) Domäne, die nach den Genen NAIP, CIITA, HET-E und TP1 benannt wurde
NALP: NACHT-, LRR- und pryin-Domänen enthaltendes Protein
NLR: nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor
NOD: nucleotide-binding oligomerization domain protein
PAMPs: pathogenassoziierte molekulare Muster (pathogen-associated molecular patterns)
PGE2: Prostaglandin E2
PI-9: Proteaseinhibitor 9
PI3K: Phosphoinositol 3-Kinase

PLA2: Phospholipase A2
POP: Pyrin-only protein
PYD: Pyrin Domäne
PYNOD: protein containing a PYD- and a NOD-domain
RAGE: receptor for advanced glycation end products
RICK (or RIP2): RIP-like interacting CLARP kinase (receptor-interacting protein 2)
RIG-I: Retinolsäure induzierbares Gen I
RLH: retinoic acid-inducible gene I (RIG-I)-like Helicase
ROS: reaktive Sauerstoffverbindungen (reactive oxygen species)
S100B: S100 Kalzium bindendes Protein
SGT1: suppressor of G2 allele of SKP1
SIGIRR: single immunoglobulin interleukin-1-related receptor
SOCS1: suppressor of cytokine signaling 1
ssRNA: einzelsträngige RNA (single-stranded RNA)
TIR: Toll/interleukin-1 (IL-1) receptor Domäne
TNF: Tumor-Nekrose-Faktor
TLR: Toll-like receptor
TOLLIP: Toll-interacting protein
TRAILR: Tumour-necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor
ZNS: zentrales Nervensystem

Korrespondenzadresse

Dr. George Trendelenburg
Experimentelle Neurologie
Charité - Universitätsmedizin Berlin; CCM
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: + 49 (0) 30 450 560024
Fax: +49 (0) 30 450 560942
E-Mail: george.trendelenburg@charite.de

Einladung zur Mitgliederversammlung während des FENS Forum 2008 in Genf (12. – 16. Juli 2008)



Termin: Montag, 14. Juli 2008, 11:30 - 12:30 Uhr, Raum 1

Vorläufige Tagesordnung:

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht des Schatzmeisters
4. Mitteilungen
5. Bericht zur Göttinger Tagung

6. Aktivitäten der Gesellschaft
7. Verschiedenes

Vorschläge für weitere Tagesordnungspunkte reichen Sie bitte **bis spätestens 1. Juli 2008** bei der Geschäftsstelle ein.

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)
Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de