

## **5 Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Interleukin-1 auf die Scrapie-Pathogenese im ZNS untersucht. Dazu wurden IL-1R1-defiziente-Mäuse und entsprechende Wildtypkontrollmäuse mit Scrapie infiziert und eingehend in verschiedenen Stadien der Erkrankung analysiert.

Untersuchte Parameter waren die Überlebenszeiten der Tiere, die Astrozyten- und Mikroglia-Aktivierung, die Akkumulation von fehlgefaltetem PrP<sup>Sc</sup> und die spongiformen Veränderungen im infizierten Hirngewebe. Verschiedene Infektionsexperimente ergaben ein statistisch hochsignifikant verlängertes Überleben der Knockout-Tiere von im Durchschnitt 25 Tagen. Bezüglich der pathologischen Veränderungen war bei den IL-1R1-defizienten Mäusen in der asymptomatischen Phase eine drastisch verminderte Astrozyten-Aktivierung sowohl immunhistochemisch als auch im Northern-Blot im Vergleich zur Kontrollgruppe festzustellen. In Übereinstimmung mit diesen Befunden konnte zudem in den IL-1R1<sup>-/-</sup>-Tieren eine verringerte Expression der Chemokine CXCL9 und CXCL10, die von aktivierten Astrozyten exprimiert werden und direkt durch IL-1 induzierbar sind, nachgewiesen werden. Die verminderte Astroglieose korrelierte mit einer deutlich geringeren Ablagerung von PrP<sup>Sc</sup> in den Knockout-Mäusen, die mittels Immunhistochemie und dem PET-Blot untersucht wurde. Weiterhin wiesen die IL-1R1<sup>-/-</sup>-Tieren im Vergleich zu den Kontrollen eine etwas ausgeprägtere Expression des Mikroglia-Aktivierungsmarkers CD11b auf. Bezüglich der Vakuolisierung im erkrankten Gewebe konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

Die Befunde deuten darauf hin, dass die Aktivierung von Astrozyten eine der wichtigsten Funktionen von IL-1 während der Scrapie-Infektion des Gehirns ist. Die verringerte PrP<sup>Sc</sup>-Akkumulation in den IL-1R1-defizienten Mäusen kann direkt auf die abgeschwächte Astrozytose zurückgeführt werden, da Astrozyten *in vivo* eine relevante Wirtszelle für die Prion-Replikation darstellen (Raebler et al., 1997, Diedrich et al., 1991, Ye et al., 1998). Die verlängerten Überlebenszeiten der IL-1R1<sup>-/-</sup>-Mäuse könnten sowohl auf eine verminderte astrozytäre Produktion neurotoxischer Faktoren wie z. B. möglicherweise Chemokine, als auch auf die geringere PrP<sup>Sc</sup>-Belastung zurückgeführt werden (Brown et al., 1999 b).

Zusammengefasst ist in der vorliegenden Arbeit mit IL-1 erstmals ein Zytokin identifiziert worden, dass die Gliose während einer Scrapie-Infektion des ZNS und die Akkumulation von fehlgefaltetem Prion-Protein beeinflusst.

## **5.1 Summary**

The influence of interleukin-1 on the scrapie pathogenesis in the CNS was studied. The scrapie infection of IL-1RI-deficient mice and appropriate wild-type control mice was compared and studied in detail at various time points.

Analysed parameter were the survival times of the animals, the activation of astrocytes and microglia, the accumulation of misfolded PrP<sup>Sc</sup> and the degree of spongiform changes in the infected brain.

Several infection experiments revealed a statistically significant prolonged survival of the IL-1RI-deficient mice of in average 25 days. The IL-1RI-deficient mice showed a strongly reduced astrocytosis in comparison to the wild-type controls in the asymptomatic stage. These results were obtained by immunohistochemistry and by Northern-blotting. In agreement with these results the expression levels of the chemokines CXCL9 and CXCL10, which are produced by activated astrocytes and can be induced directly by IL-1, were reduced in the IL-1RI-deficient mice compared to the wild-type controls. The reduced astrogliosis correlated with a significantly reduced accumulation of PrP<sup>Sc</sup> in the knockout-mice, which was shown by immunohistochemistry and by PET-blotting. Furthermore, microglia from the IL-1RI-deficient mice showed a slight increase in the expression of the activation-marker CD11b. No differences were seen for the degree of spongiform changes in the scrapie-infected brain tissue between the KO-mice and the controls.

The results point towards an important role of IL-1 in the activation of astrocytes during the scrapie-infection of the CNS. The reduced accumulation of PrP<sup>Sc</sup> in the IL-1RI-deficient mice could be linked to the reduced astrogliosis, because astrocytes are a relevant host cell for the replication of prions *in vivo* (Raeber et al., 1997, Diedrich et al., 1991, Ye et al., 1998). The prolonged survival of the IL-1RI-deficient mice may be a consequence of a lowered astrocytic production of neurotoxic factors, among them possibly chemokines, and of the reduced PrP<sup>Sc</sup> burden.

Taken together, the present study shows for the first time that IL-1 modifies the gliosis and the accumulation of PrP<sup>Sc</sup> during a scrapie infection of the CNS.