

Abstract

Neurodegenerative diseases are multifaceted fatal disorders of the central nervous system. Shared pathogenic features provide the opportunity for common treatment strategies but also offer a lead towards the identification of underlying mechanisms. Mitochondrial dysfunction and neuroinflammation are key features of neurodegenerative diseases. A putative link between these features is constituted by the transcriptional coactivators PGC-1 α and PGC-1 β . While their regulatory function in mitochondrial biogenesis is long established, recent studies allocate a functional role in processes of neurodegeneration and inflammation.

The aim of this thesis was to assess the role of the PGC-1 factors in these processes with a focus on mitochondrial involvement in neuroinflammation.

A timeline of inflammatory adaptation processes in liver and cortex of mice was assessed in response to lipopolysaccharide (LPS). This revealed a synchronized activation of inflammatory and cytoprotective pathways while mitochondrial proteins remained unresponsive in both tissues. To assess if this was due to compensatory mechanisms mediated by the PGC-1 factors, forebrain-specific PGC-1 α and PGC-1 β knock-out (KO) mice were likewise challenged with LPS. Thereby a crucial role of neuronal PGC-1 α and PGC-1 β for inflammatory resolution was revealed. The data suggest a modulatory effect of these factors on the cellular stress response whereas a functional role in regulating mitochondrial biogenesis in the inflammatory state could not be detected. Since the deficiency was clearly harmful, an indirect pharmaceutical activation of PGC-1 α was tested in cells and in mice for the potential to protect from insults associated with mitochondrial dysfunction and inflammation. Bezafibrate increased PGC-1 α protein levels and mitochondrial markers in a neuronal cell model and in mouse liver under basal conditions. Furthermore, the activation of stress-responsive pathways was shown in cells, liver and cortex. Bezafibrate pretreatment further exhibited a clear beneficial effect against an inflammatory insult *in vivo* and this was associated with primed molecular adaptation mechanisms in liver and in cortex. Data from mouse embryonic fibroblasts (MEFs) imply a central role for PGC-1 α in bezafibrate-mediated processes but this dependence still needs to be verified for the preconditioning effect of bezafibrate in the inflammatory mouse model.

To summarize an important role of PGC-1 α and PGC-1 β for inflammatory resolution was revealed *in vivo* and these effects seemed to be independent from their regulatory function in mitochondrial biogenesis.

Zusammenfassung

Neurodegenerative Erkrankungen weisen eine Vielzahl gemeinsamer pathogener Merkmale auf. Diese können dabei helfen grundlegende Mechanismen zu identifizieren und mögliche Behandlungsstrategien zu entwickeln. Mitochondriale Defekte und neuroinflammatorische Prozesse zählen zu den Hauptmerkmalen dieser Erkrankungen. Eine mögliche Verbindung zwischen diesen Krankheitsmechanismen besteht durch die Transkriptions-Coaktivatoren PGC-1 α und PGC-1 β . Ihre Funktion als Regulatoren der mitochondrialen Biogenese ist schon lange etabliert und jüngste Studien implizieren des Weiteren eine funktionelle Rolle in neurodegenerativen und entzündlichen Prozessen.

Ziel dieser Arbeit war es die Funktion der PGC-1 Faktoren in neuroinflammatorischen Prozessen im Zusammenhang mit mitochondrialer Dysfunktion genauer zu untersuchen.

In einem Endotoxin-Mausmodell wurde eine genaue Analyse der zeitlichen Abfolge von Entzündungsreaktionen in Gehirn und Leber durchgeführt. Dabei konnte eine zeitgleiche Aktivierung von entzündlichen und zellschützenden Signalwegen gezeigt werden, wohingegen eine Veränderung mitochondrialer Proteine nicht nachweisbar war.

Zudem wurde die Auswirkung einer neuronalen PGC-1 α und PGC-1 β Defizienz auf einen systemischen Entzündungsreiz untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass diese Defizienz die körperliche Genesung der Mäuse beeinträchtigte. Molekulare Entzündungsprozesse waren verstärkt, jedoch konnte keine Beeinflussung der Mitochondrien festgestellt werden.

Des Weiteren wurde untersucht, ob die pharmakologische Aktivierung von PGC-1 α ein therapeutisches Potenzial aufweist. Da bisher noch keine direkten Modulatoren von PGC-1 α bekannt sind, wurde die Möglichkeit einer indirekten Aktivierung in Zellen und Mäusen getestet. Hierbei erhöhte Bezafibrat die Level von PGC-1 α und mitochondrialen Proteinen sowohl in einem neuronalen Zellmodell als auch in der Mausleber. Zudem konnten schützende Proteine im Zellmodell, der Leber und auch im Gehirn nachgewiesen werden. Eine zweiwöchige Vorbehandlung von Mäusen mit Bezafibrat schützte diese vor einem systemischen Entzündungsreiz. Es kann vermutet werden, dass die Behandlung zellschützende Signalwege im Vorfeld aktiviert hat, was die Reaktion auf einen nachfolgenden Reiz positiv beeinflusst. In einem PGC-1 α defizienten Zellsystem konnte zudem gezeigt werden, dass die Bezafibrat-induzierten Effekte gerade von diesem Faktor abhängig sind. Dieser Zusammenhang muss jedoch *in vivo* noch bestätigt werden. Diese Arbeit verdeutlicht den Einfluss der PGC-1 Faktoren auf die Auflösung von Entzündungsprozessen und dieser scheint dabei unabhängig von der Regulation der mitochondrialen Biogenese zu sein.