

Dirk Ridder

Dr. med.

Die Rolle der C/EBP-Transkriptionsfaktoren in der zerebralen Ischämie

Geboren am 11.09.1979 in Heidelberg

Staatsexamen am 26.11.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Schwaninger

Beim Schlaganfall tragen Apoptose und Entzündungsreaktion zur Vergrößerung des ischämischen Schadens bei. Beide Prozesse beruhen auf der Gentranskription. Die im ischämischen Kortex ablaufenden transkriptionellen Programme sind bisher nur teilweise bekannt. Mittels eines Mausmodells der zerebralen Ischämie, in dem die mittlere Zerebralarterie durch Elektrokoagulation verschlossen wird (MCAO), wurde mit Microarrays ein transkriptionelles Profil der ischämischen Hemisphäre erstellt. Eine *in silico* Promoteranalyse der Gene, die in der zerebralen Ischämie hochreguliert werden, sagte die Aktivierung mehrerer Transkriptionsfaktoren beim Schlaganfall vorher. In der Arbeit wird die bioinformatische Vorhersage anhand eines bisher nicht mit der zerebralen Ischämie in Verbindung gebrachten Transkriptionsfaktors (C/EBP β) bestätigt.

Auf mRNA-Ebene wird C/EBP β in der ischämischen Hemisphäre nach 15 und 24 Stunden auf etwa das Doppelte induziert. Diese Induktion schlägt sich auf Proteinebene jedoch nicht nieder. Eine immunhistochemische Färbung gegen C/EBP β zeigte eine Translokation des Proteins in den Nukleus von Neuronen im Infarktgebiet. Mehrere Gene, deren Regulation durch C/EBP β in der Literatur bereits bekannt ist (Cdkn1a, Fos, Gadd45a, Lcn2, Saa3 und Serpine1), werden im ischämischen Kortex induziert. Mittels Chromatinimmunopräzipitation konnte nach 6 Stunden MCAO im ischämischen Kortex *in vivo* eine vermehrte Bindung von C/EBP β an die Promoterregion eines seiner Zielgene (Saa3) nachgewiesen werden. C/EBP β wird also im ischämischen Gehirn in den Zellkern von Neuronen transloziert und stimuliert die Transkription seiner Zielgene, wie z.B. Saa3. Der molekulare Mechanismus der Aktivierung ist noch unklar.

Die Aktivierung von C/EBP β in der zerebralen Ischämie wurde somit zutreffend vorhergesagt. Die *in silico* Promoteranalyse eignet sich daher dazu, die Aktivierung von bisher nicht mit der zerebralen Ischämie in Verbindung gebrachten Transkriptionsfaktoren vorauszusagen. Hiermit liefert sie, unabhängig von Hypothesen, Möglichkeiten für neue experimentelle Ansätze und trägt zu einem besseren Verständnis der beim Schlaganfall ablaufenden Prozesse bei. Eine Hemmung des pro-inflammatorisch und pro-apoptotisch wirksamen Transkriptionsfaktors C/EBP β bietet möglicherweise Ansatzpunkte zur Entwicklung einer neuroprotektiven medikamentösen Therapie des ischämischen Schlaganfalls.