

Stefan Reischl

Dr. med.

## **Der Prolyl-4-Hydroxylase-Inhibitor FG-4497 reduziert neuronale Schädigung und Blut-Hirn-Schranken-Störung nach Schlaganfall in der Maus**

Fach/Einrichtung: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hugo Hans Marti

Der ischämische Schlaganfall führt zu neuronalem Zelltod, einer Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) und somit zu Ödembildung. Die endogene adaptive Antwort wird unter anderem durch Hypoxie-induzierte Faktoren (HIFs) vermittelt, deren Aktivität von Prolyl-4-Hydroxylase (PHD)-Enzymen kontrolliert wird. Zielgene der HIFs sind neuroprotektive Faktoren wie Vascular endothelial growth factor (VEGF), der zudem Ödembildung verursacht und Erythropoetin (Epo), welcher diese verhindert. Die Hypothese dieser Arbeit war, dass die Aktivierung der adaptiven, hypoxischen Antwort durch Inhibition der PHDs gleichzeitig neuroprotektiv wirkt und die Ödembildung reduziert. Mäuse, die zerebraler Ischämie unterzogen wurden, wurden mit dem PHD-Inhibitor FG-4497 vor- bzw. nachbehandelt. Die Inhibition der PHD-Aktivität führte zu HIF-1 $\alpha$  Stabilisierung, gesteigerter Transkription von *Vegf* und *Epo*, verbessertem Resultat nach ischämischem Schlaganfall und reduzierter Ödembildung durch eine aufrechterhaltene Integrität der BHS. Zusätzliche *in vitro*-Experimente mit endothelialen Gehirnzellen und primären Astrozyten bestätigten, dass FG-4497 den HIF-Signalweg induziert, was zu gesteigerter *Vegf*- und *Epo*-Transkription führte. In einem *in vitro*-Ischämiemodell, in dem ein kombinierter Sauerstoff-Glucose-Entzug benutzt wurde, verbesserte FG-4497 das Überleben der Neuronen. Weiter verhinderte FG-4497 die Ischämie-induzierte Delokalisation und Lückenbildung der Tight Junction-Proteine Zonula occludens-1 und Occludin, sowohl in kultivierten Endothelzellen, als auch im Infarktgewebe *in vivo*. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass FG-4497 das Potential hat, ischämische Gehirnschäden zu verhindern, indem es neuroprotektiv wirkt und die Desorganisation der BHS vermindert. Aus diesem Grund kommt es als präventive oder therapeutische Strategie für den ischämischen Schlaganfall in Frage. Aber auch weitere Krankheiten, bei denen die Integrität der BHS betroffen ist, wie z.B. Multiple Sklerose oder Morbus Alzheimer sind potenzielle therapeutische Ziele.