

Christine Winter
Dr. med.

Neuronaler Zelltod in der Substantia nigra: Protektion durch FK506 sowie durch Überexpression von JunB und Bcl-2

Geboren am 07.05.1973

Reifeprüfung im Juni 1992 in Hamburg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993 bis SS 2001

Physikum im August 1995 an der Georg-August-Universität, Göttingen

Klinisches Studium an der Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg

Praktisches Jahr: Johns Hopkins University, Baltimore, ML, USA

Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Universitätsklinik Heidelberg

Staatsexamen am 15.06.2001 an der Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg

Promotionsfach: Neurophysiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. T. Herdegen

Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag zur Ergründung zellulärer Prozesse auf Proteinebene, die neurodegenerativen und –regenerativen Prozessen nach exogener Stimulation und im Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen zugrunde liegen. Übergeordnetes Ziel ist dabei eine kausal therapeutische Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.

Als neurodegeneratives Modell wurde die stereotaktische Axotomie des mamillothalamischen Traktes (MT) und des medialen Vorderhirnbündels (MFB) gewählt, die eine mechanische Schädigung mesenzephaler Neurone um die Läsionsstelle und die Transektion neuronaler Axone aus dem Mamillarkörper (CMm) und der Substantia nigra pars compacta (SNC) verursacht. Dieses Prozedere vermittelt Einblick in drei unterschiedlich reagierende neuronale Populationen, die nekrotisch degenerierenden Neurone um den Schnittkanal, die Überlebenden des CMm und die durch einen programmierten Zelltod sterbenden Neurone der SNC. Dies ließ sich dokumentieren unter Zuhilfenahme der immunhistochemischen Darstellung der Tyrosinhydroxylase (TH) Expression, der Kresylviolett (CV) Färbung und des Transferase dUTP nick-end labeling (TUNEL) Assay.

In den erwähnten Arealen wurden Expression und c-Jun-N-terminale Kinase (JNK) getriggerte Phosphorylierung des Transkriptionsfaktor (TF) c-Jun, Expression des activating transcription factor-2 (ATF-2), des TF JunB, der MAP Kinase Phosphatase-1 (MKP-1) und von Bcl-2 als Auswahl von Faktoren, die innerhalb der neuronalen Antwort auf degenerative Stimulation von putativer und entscheidender Bedeutung sind, immunhistochemisch nachgewiesen. Der Beitrag von JunB und Bcl-2 in Hinblick auf die zelluläre Entscheidung zwischen Überleben und Tod nach neurodegenerativer Stimulation wurde an transgenen Tieren untersucht.

In einem therapeutischen Ansatz wurde die Wirkung des neurotrophen Immunophilinantagonisten FK506 und seines Derivates GPI-1046 auf den Zelltod nigraler Neurone untersucht.

Die Ergebnisse dieses dreischichtigen Experimentablaufes sind wie folgt:

- FK506, nicht aber GPI-1046 wirkt neuroprotektiv auf axotomierte SNC Neurone.
- Die Überexpression von JunB und Bcl-2 in axotomierten Mäusen wirkt sich protektiv auf den Zellzustand der SNC Neurone aus.
- c-Jun wird als anfänglich unspezifische neuronale Antwort auf degenerative Stimulation induziert und phosphoryliert. ATF-2 wird während dieser Zeit abwärtsreguliert.
- Expression und Phosphorylierung von c-Jun lässt sich sowohl mit neuronalem Überleben als auch mit neuronaler Degeneration assoziieren. Die Axotomiestudien FK506 behandelte Ratten und transgener Mäuse favorisieren jedoch eine vornehmliche Assoziation einer c-Jun Expression bzw. Phosphorylierung bei gleichzeitiger ATF-2 Abwärtsregulation mit neuronalem Zelltod.
- MKP-1 ist im Modell der zentralen Axotomie wenig beteiligt an der Inaktivierung von c-Jun und dem neuroprotektiven Potential von FK506.

Damit erlaubt diese Arbeit neuerlich Einblick in die neuronale Regulation nach degenerativer Stimulation und stellt erstmalig das Phosphorylierungsverhalten von c-Jun nach MT/MFB Transektion innerhalb der neuronalen Entscheidung zwischen Überleben und Tod dar. Weiterhin beschreibt sie erstmalig das neuroprotektive Potential einer FK506 Applikation und JunB bzw. Bcl-2 Überexpression auf axotomierte SNC Neurone. Damit versucht sie erste Antworten auf die Fragen nach der Wirkungsweise von FK506, JunB und Bcl-2 in Hinblick auf ihr neuroprotektives Potential zu finden.