

Krisztián Kapinya

Dr. med.

## **Untersuchung der Bindungsaktivität des AP-1 Transkriptionsfaktors nach globaler zerebraler Ischämie und Toleranzinduktion bei mongolischen Gerbils**

Geboren am 05.06.1974 in Szombathely, Ungarn.

Reifeprüfung am 05.1992 in Szombathely, Ungarn.

Studiengang der Fachrichtung Medizin von 1992 bis 1999.

Klinisches Studium in Budapest an der Semmelweis Universität.

Praktisches Jahr von 1998-1999 in Budapest an der Semmelweis Universität.

Promotionsfach: Pathologie

Doktormutter: Prof. Dr. med. M. Kiessling

In der vorliegenden Arbeit wurde die Bindungsaktivität des AP-1 Transkriptionsfaktors nach letaler Ischämie (5 Min.), nach Toleranzinduktion (2,5 Min.) und nach 5 Min. Ischämie in einem Ischämie-tolerantem Zustand in hippokampalen CA1 Neuronen des Gerbils untersucht. Diese Daten wurden mit den Untersuchungsergebnissen von hippokampalen CA3 Neuronen der selben Tiere verglichen. Dazu wurde bei männlichen mongolischen Gerbils eine globale zerebrale Ischämie mit, oder ohne vorherige Toleranzinduktion (ischämische "Präkonditionierung") induziert. Nach unterschiedlichen Reperfusionen-Zeitpunkten wurden die Gehirne entfernt und die CA1 bzw. CA3 Sektoren mikrodissiziert. Aus dem so gewonnenem Gewebe wurden nukleäre Extrakte hergestellt und mittels "Electrophoretic mobility shift assay" die postischämischen AP-1 Bindungsaktivitäten bestimmt.

Hauptergebnis ist die eindeutige differentielle Regulation der AP-1 Bindungsaktivität in CA1 Neuronen des Gerbils nach Toleranzinduktion (2,5 min Ischämie) und nach 5 Min. Ischämie im Ischämie-tolerantem Stadium (2,5 + 5 min Ischämie) im Vergleich zu einer singulären, letalen Ischämie-Periode von 5 Min. Dauer. Ein monophasischer Profil mit einem Peak der Bindungsaktivität nach 3 Std. Reperusionszeit bei den präkonditionierten (2,5 Min. Ischämie) und Ischämie-toleranten Tieren (2,5 + 5 Min. Ischämie) ist mit einer reversiblen Schädigung in den CA1 und CA3 Neuronen assoziiert und entspricht somit, mit hoher

Wahrscheinlichkeit einer protektiven Rolle dieser frühen AP-1 Aktivierung. Eine biphasische Kinetik (Peak der Bindungsaktivität erst nach 12 Std. Reperfusion und sekundärer Anstieg der Bindungsaktivität nach 24 Std. Reperfusion) bei Tieren mit letaler Ischämie (5 Min.) führt möglicherweise zu Mechanismen, die den verzögerten Zelltod in den vulnerablen CA1 Neuronen einleiten. Die biologische Basis könnte das Fehlen der initialen AP-1 Aktivierung und die daraus folgende fehlende frühzeitige Induktion neuroprotektiver Zielgene sein.

Bemerkenswerte Unterschiede wurden auch zwischen den AP-1 Aktivitätsprofilen in CA1 und CA3 Sektoren nach 5 Min. Ischämie festgestellt. Die frühe zweiphasige AP-1 Aktivierung mit Peaks nach 3 Std. bzw. nach 12 Std. und der späte Anstieg der AP-1 Aktivität nach 24 Std. Reperfusion war nur in CA1-Extrakten vorhanden, nicht aber in CA3. Diese biphasische Aktivierung der AP-1 Bindung nach 5 Min. Ischämie im hippocampalen CA1 Sektor des Gerbils, ist unseres Wissens erstmals in unserer Studie nachgewiesen worden.

Ein weiteres Ergebnis besteht im Nachweis einer AP-1 Aktivierung bei den Kontrollgruppen. Sowohl die einfach sham-operierten, als auch die doppelt-sham operierten Kontrolltiere zeigten eine initial erhöhte AP-1 Bindungsaktivität 30 Min. postoperativ mit anschließenden schnellen Rückgang der Aktivität auf ein niedriges basales Niveau. Dies weist auf einen Effekt des operativen Eingriffs und auf hohe Sensitivität der AP-1 Bindungsaktivität auf Stress oder Narkose hin, dessen exakter Mechanismus bisher ungeklärt ist.