

Wen Zhang
Dr. med.

Einfluss von NF- κ B auf die zerebrale Ischämie

Geboren am 15.01.1966 in Hubei, V. R. China
Reifeprüfung am 07.07.1984
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1984 bis SS 1990
Diplomarbeit von 1993-1996 an der Tongji Med. Universität ,Wuhan

Promotionsfach: Neurologie
Doktorvater: PD. Dr. med. M. Schwaninger

In der zerebralen Ischämie spielen Apoptose und Inflammation eine zentrale Rolle. Beide Prozesse beruhen in einem entscheidenden Maß auf der Induktion der Gentranskription. Wichtige Regulatoren der Inflammation und Apoptose werden auf transkriptioneller Ebene durch den Transkriptionsfaktor NF- κ B induziert. Deshalb ist es interessant, dass NF- κ B in der zerebralen Ischämie aktiviert wird und eine funktionelle Bedeutung besitzt. Um die funktionelle Rolle von NF- κ B in der zerebralen Ischämie näher zu definieren, wurden in der vorliegenden Arbeit transgene Mäuse verwendet, die den dominanten Hemmer von NF- κ B $ml\kappa B\alpha$ in Neuronen unter Kontrolle des NSE-Promoters oder in Astrozyten unter Kontrolle des GFAP-Promoters exprimieren. Um zu überprüfen, ob durch die Expression von $ml\kappa B\alpha$ tatsächlich die erwartete zellspezifische Hemmung von NF- κ B nach einer zerebralen Ischämie eintritt, wurde die Expression zellspezifisch induzierter Zielgene von NF- κ B mit RT-*real-time* PCR untersucht. Es zeigte sich, dass die Induktion von c-myc und TGF- β 2 durch die neuronale Expression und die Induktion von GFAP durch die astrozytäre Expression von $ml\kappa B\alpha$ gehemmt wird. Es konnte dadurch gefolgert werden, dass die NF- κ B Aktivität in den verwendeten Mauslinien tatsächlich zellspezifisch gehemmt wird. Die Folgen einer zerebralen Ischämie wurden 48 h nach der permanenten Okklusion der A. cerebri media links durch Bestimmung der Infarktgröße histologisch mit Silberfärbung ermittelt. Durch die neuronale Expression von $ml\kappa B\alpha$ in den NSE- $ml\kappa B\alpha$ -Mäusen wurde die Infarktgröße in zwei transgenen Founderlinien reduziert, ohne dass dabei verschiedene physiologische Parameter (Blutdruck, Blutgase, Puls, Hämoglobin-Konzentration, Glucose-Konzentration

oder die zerebrale Perfusion) verändert gewesen wären. Die astrozytäre Hemmung von NF- κ B hatte jedoch keinen Effekt auf die Infarktgröße. Daraus konnte geschlossen werden, dass die neuronale Aktivität von NF- κ B ausschlaggebend für die ischämische Schädigung ist. Um zu ermitteln, welche Untereinheiten von NF- κ B für die neurodegenerative Wirkung wichtig sind, haben wir mit dem gleichen Ischämiemodell Tiere untersucht, die defizient sind für p52, c-Rel, oder gehirnspezifisch auch für p65. Nur die Tiere, bei denen das p65-Gen im Gehirn deletiert war, hatten signifikant kleinere Infarkte als die entsprechenden Kontrollmäuse. p65 und nach Literaturdaten auch p50 sind also verantwortlich für die neurodegenerative Wirkung von NF- κ B. Um zu überprüfen, ob IKK, die eine zentrale Stellung in der NF- κ B-Aktivierung einnimmt, auch die neurodegenerativen Effekte von NF- κ B vermittelt, haben wir Mäuse eingesetzt, die einen dominanten Inhibitor der IKK in Neuronen exprimieren. Diese Tiere hatten einen signifikant kleineren Infarkt als Kontrollmäuse. Die Schlussfolgerung, dass die IKK die ischämische Neurodegeneration mindestens teilweise vermittelt, wird weiter durch die neuroprotektive Wirkung eines niedermolekularen Hemmers der IKK in unserem Mausmodell der zerebralen Ischämie gestützt. Die Arbeit zeigt zusammenfassend, dass die neuronale Aktivierung der NF- κ B Untereinheiten p65 und p50 ausschlaggebend für die neurodegenerative Wirkung bei der zerebralen Ischämie ist. Ein geeigneter Angriffspunkt für eine Pharmakotherapie der zerebralen Ischämie wäre die IKK, der eine zentrale Rolle in der NF- κ B Aktivierung zukommt.