

Svea Sallmann

Dr. med.

## **Die Ca<sup>2+</sup>-abhängige Interleukin-6 Expression in Astrozyten und PC12 Zellen.**

Geboren am 19. 01. 1973 in Hamburg

Reifeprüfung am 02. 06. 1992

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993 bis WS 2000

Physikum am 29. 08.1996 an der Universität Hamburg

Klinisches Studium an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Praktisches Jahr in Guadalajara, Mexiko; Houston, Texas; Heidelberg

Staatsexamen am 23. 11. 2000 an der Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M. Schwaninger

Der Schlaganfall zählt zu den häufigsten Erkrankungen in den Industrienationen. Trotz intensiver Forschung bestehen nach wie vor viele Unklarheiten über die genaue Pathogenese der ischämischen Schädigung des Gewebes und der Schutzmechanismen. Im Rahmen der Ischämie kommt es zu einem Netzwerk sich gegenseitig beeinflussender Mechanismen mit Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren, Bildung freier Radikale und Versiegen des Funktions- und Strukturstoffwechsels. Sekundär kommt es zu Inflammation und Bildung eines Hirnödems.

Interleukine und Kinine sind als Mediatoren an diesen Vorgängen beteiligt. Die Kinine wirken in der Regel über die Freisetzung weiterer Entzündungsmediatoren. In verschiedenen Geweben wurde bereits die Freisetzung von Interleukin-6 durch Bradykinin beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurde dieses nun auch für Astrozyten gezeigt. In primären Mausastrozyten stimulierte Bradykinin die Interleukin-6 Gentranskription dosisabhängig. Die Bradykininantwort wurde über die Aktivierung der Proteinkinase C und die Freisetzung von Kalzium aus intrazellulären Speichern vermittelt. Mutationen in der NF-κB Bindungsstelle und des MRE hemmten die PKC- und kalziumabhängige IL-6 Gentranskription in Astrozyten (1321N1). IL-6 und Bradykinin werden bei Schlaganfallpatienten vermehrt im Serum, Liquor und Hirngewebe nachgewiesen. Die Rolle, die die bradykininvermittelte IL-6

Gentranskription bei einer zerebralen Ischämie spielt, ist unklar. Bradykinin und IL-6 beeinflussen die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke. Jedoch ist dieser eher schnell ablaufende Vorgang kaum mit der Induktion der Gentranskription vereinbar. Möglicherweise wird durch IL-6 jedoch die länger anhaltende Öffnung der Blut-Hirn-Schranke bei inflammatorischer, traumatischer oder ischämischer Schädigung des Gehirns induziert. Weitere Zusammenhänge sind denkbar bei der Schmerz-entstehung und -weiterleitung und der Entstehung der Hyperthermie, in die sowohl Bradykinin als auch IL-6 involviert sind.

Neben Astrozyten sind auch Neurone in der Lage IL-6 zu synthetisieren. Dieses geschieht sowohl unter pathologischen als auch unter physiologischen Bedingungen. Die Stimulierung von Zellen neuralen Ursprungs, den PC12 Zellen, durch Depolarisation mit Kaliumchlorid bewirkte eine Erhöhung der IL-6 Gentranskription. Nach epileptischen Anfällen oder auch bei zerebraler Ischämie wird IL-6 in erhöhter Konzentration im ZNS vorgefunden. Die depolarisationsabhängige Gentranskription in PC12 Zellen wird über Einstrom von Kalzium durch spannungsabhängige Kalziumkanäle vom L-Typ vermittelt. Auf Promotorebene war für die depolarisationsabhängige IL-6 Gentranskription im Gegensatz zur bradykininabhängigen IL-6 Transkription in Astrozyten weder die NF- $\kappa$ B Bindungsstelle noch das MRE entscheidend. Vielmehr wurde diese durch die Aktivierung des GRE2 bewirkt. Die Funktion des GRE2 für die IL-6 Gentranskription ist noch unklar. Glukokortikoide wirken über die Bindung des Glukokortikoidrezeptors (GR) an verschiedene Promotorregionen hemmend auf die IL-6 Synthese. Im Bandshift-Assay konnte jedoch nach Membrandepolarisation keine vermehrte Bindungsaktivität von GR nachgewiesen werden. Statt dessen zeigte sich ein anderer, noch nicht identifizierter an GRE2 bindender Faktor. Möglich wäre neben einer Aktivierung der Gentranskription durch die Bindung des noch unbekanntes Faktors an GRE2 auch eine Verdrängung des Glukokortikoidrezeptors aus der Bindung mit GRE2. Die Bedeutung der depolarisationsabhängigen IL-6 Gentranskription zeigt sich in der Erhöhung von IL-6 bei Erkrankungen, die mit einer Depolarisation einher gehen wie Epilepsie, Trauma oder Ischämie.

IL-6 werden sowohl schädigende als auch protektive Eigenschaften zugeschrieben. Verschiedene Studien zeigen aber, daß IL-6 im Rahmen der oben genannten Erkrankungen neuroprotektiv und auch unter nicht pathologischen Konditionen ähnlich wie NGF neurotroph wirkt. Für die Wirkung auf die Neurone ist sowohl ein parakriner als auch ein autokriner Mechanismus denkbar. Zum besseren Verständnis und Verhinderung ischämischer Folgen beim Schlaganfall ist die weitere Erforschung des Wirkmechanismus und der IL-6 Expression durchaus wünschenswert.