



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

In vivo Regulation der CD14 Expression auf Mikroglia bei der Maus

Autor: Julia Schumm
Institut / Klinik: Neurologische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. K. Faßbender

Die Alzheimersche Erkrankung ist die am weitesten verbreitete neurologische Störung bei älteren Menschen. Die Gehirne dieser Patienten zeigen eine hohe Dichte seniler Plaques, die aus A β bestehen. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass der LPS Rezeptor CD14 an A β bindet, was zur Auslösung einer chronischen Neuroinflammation, die möglicherweise zur Verstärkung der Neurodegeneration beiträgt, führen könnte. In weiteren Studien wurde die Regulation der Expression von CD14 auf Mikroglia intensiv untersucht, allerdings ebenfalls nur unter *in vitro* Bedingungen.

Diese Arbeit untersuchte, ob bei der Maus, die ein häufig verwendetes Tiermodell für die Alzheimersche Erkrankung ist, die Expression von CD14 auf Mikrogliazellen *in vivo* durch inflammatorische Stimuli induzierbar ist. Wir injizierten LPS und TNF- α sowie zur Kontrolle isotone Kochsalzlösung intrazerebral. Die Tiere wurden 0, 3, 6 und 24 h nach dem Eingriff getötet. Mikroglia und Makrophagen wurden aus dem Parenchym separiert. Danach war es möglich, sie mit Hilfe der Durchflusszytometrie zu unterscheiden und durch die Färbung mit spezifischen fluoreszenzmarkierten Antikörpern auf die Expression von CD14 und MHC Klasse II zu untersuchen.

Verglichen mit der Kontrollgruppe kam es bei den Tieren, denen TNF- α injiziert worden war, nach 24 h zu einem signifikanten vierfachen Anstieg des Anteils CD14 positiver Mikrogliazellen (Mittelwerte: 2,08% vs. 8,48%, $p = 0,0066$ im GLM, $p = 0,1$ im U-Test). Bei den eingewanderten Makrophagen stieg der Anteil positiver Zellen 24 h nach TNF- α -Injektion ebenfalls signifikant an (Mittelwerte: 14,36 % vs. 61,30%). Der Anteil MHC II positiver Mikrogliazellen stieg vor allem in der 24 h LPS Gruppe deutlich an.

Unsere Arbeit konnte zeigen, dass durch Injektion von TNF- α innerhalb von 24 h eine signifikante Erhöhung des Anteils CD14 positiver Mikrogliazellen möglich ist. Die Kinetik, welcher die Expression für Mikroglia und Makrophagen hierbei unterliegt, scheint von der in anderen Geweben abzuweichen. Auch wenn bei der Maus basal niedrigere Werte von CD14 auf Mikroglia vorliegen als beim Menschen, ist durch die Induzierbarkeit des Rezeptors die Maus als Modell für die weitere Untersuchung von CD14 auf Mikroglia geeignet. Die Rolle, die CD14 bei der Pathophysiologie der Alzheimerschen Erkrankung spielt, muss Gegenstand weiterer Untersuchungen sein, da sich durch einen spezifischeren Eingriff in die Neuroinflammation an dieser Stelle neue Therapieoptionen ergeben könnten.