

Hannes Wickert

Dr. med.

Molekulargenetische Untersuchungen von Apoptose-Modulatoren bei Tiermodellen: Neue Einsichten in die Pathologie degenerativer Erkrankungen

Geboren am 25. 09. 65 in Karlsruhe

Reifeprüfung am 22. 05. 87 in Karlsruhe

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis SS 1995

Physikum am 3. 04. 1991 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 13. 11. 1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. Dr. h. c. Manfred Zimmermann

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag in der Untersuchung apoptotischer Vorgänge und putativer Apoptose-modulierender Gene. Unter Apoptose wird die genetisch programmierte Elimination von Zellen verstanden, die im Rahmen der Embryonalentwicklung und bei physiologischen Involutionsprozessen, in verstärktem Maße aber auch bei pathologischen Prozessen auftritt. Obwohl bis heute die genauen molekulargenetischen Regulationsprozesse unbekannt sind, scheinen sowohl Mitglieder der Fos- und Jun-Familie als auch Mitglieder der Bcl-2 Familie an apoptotischen Vorgängen beteiligt zu sein.

Im ersten Teil der Arbeit wurde die Expression der Transkriptionsfaktoren c-Fos, JunB und c-Jun im ZNS von Ratten nach Applikation von Pyrethroid-Insektiziden untersucht. Pyrethroide sind neurotoxisch und die durchgeführten Experimente zeigen eine selektive Induktion der untersuchten Transkriptionsfaktoren in definierten Hirnarealen. Hier markieren die untersuchten Proteine Neurone, die ihr neuronales Zellprogramm durch die Intoxikation verändern und ihre Proteinsynthese langfristig funktionell und strukturell auf regenerative bzw. degenerative Prozesse einstellen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde in Anlehnung an die Befunde von Oltvai an verschiedenen Neurodegenerationsmodellen der Frage nachgegangen, ob Veränderungen im Expressionsmuster von „Zelltod-Genen“ ein generelles Phänomen des neuronalen Zellunterganges darstellt. Sowohl nach Applikation der neurotoxischen Substanzen MPTP und Kainat als auch nach Durchtrennung des N. ischiadicus kam es zu einer selektiven Erniedrigung des Bcl-2/Bax-Quotienten in den betroffenen Nervenzellen. Das gleiche Phänomen wurde auch im Rahmen des genetisch determinierten neuronalen Zelltodes von Purkinje-Zellen bei *pcd*-Mausmutanten beobachtet. Somit scheinen verschiedene apoptotische Stimuli zu einer Verminderung des Bcl-2/Bax-Quotienten und damit einer Erniedrigung der

Apoptose-Schwelle zu führen, was auf ein generalisiertes neuronales Zelltodprogramm hinweist und Möglichkeiten der therapeutischen Intervention eröffnet.

Im letzten Teil wurde das Zelltod-Verhalten von Epithelzellen des Auges untersucht, die im Gegensatz zu postmitotischen Neuronen ihre Teilungsfähigkeit erhalten haben. Nach UV-Bestrahlung war eine selektive Induktion von JunB im Hornhaut-Epithel und von Egr-1 im Linsenepithel erkennbar. Außerdem zeigten bestrahlte Hornhautzellen im Gegensatz zu den nekrotischen Linsenepithelzellen die typischen Zeichen einer Apoptose. Hierbei wird deutlich, daß unterschiedliche Zellen unterschiedlich stark auf apoptotische Reize hin reagieren (d. h. mit Apoptose oder Nekrose), wobei die Induktion selektiver Transkriptionsfaktoren für das Degenerationsverhalten von geschädigten Zellen mitverantwortlich zu sein scheint.

Die molekulargenetische Modulation von Apoptose-assoziierten Genen mittels Antisense-Oligonukleotiden wird in der Zukunft zeigen, für welche definierten neuronalen Reaktionen bzw. integrativen Funktionen die Mitglieder der Jun, Fos und Bcl-2 Familie verantwortlich sind. Außerdem wird die Erforschung der Wirkungsmechanismen anti- bzw. pro-apoptotischer Genprodukte im Vordergrund der Forschung stehen.