

Durmuş Çıra
Dr. med.

Charakterisierung kortikal regulierter Gene im photothrombotischen Ischämiemodell

Geboren am 17.09.1974 in Darmstadt
Staatsexamen am 01.10.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Wolf-Rüdiger Schäbitz

Es ist klar geworden, dass Veränderungen der Genexpression während der zerebralen Ischämie und im späten Postinfarktgeschehen Schlüsselfaktoren bei der Determination der Vulnerabilität bei Gehirnschädigung darstellen. Die Charakterisierung von Genen, die im Rahmen des apoplektischen Insultes, vor allem zu späten postischämischen Zeitpunkten transkriptionell hochreguliert sind, könnte neue Wege für zukünftige Therapiemöglichkeiten des Schlaganfalls aufzeigen.

Zu diesem Zwecke erfolgte im Rahmen dieser Dissertation eine systematische Screening-Untersuchung nach Genen, die bei permanenter fokaler zerebraler Ischämie im Penumbrawebe und im homotypischen contralateralen Cortex der Ratte hochreguliert waren. RMDD (Restriction-Mediated Differential Display) als breiter Screeningansatz führte tatsächlich dazu, dass eine Vielzahl an differentiell regulierten Genen zu verschiedenen postischämischen Zeitpunkten (sowohl im Penumbrawebe, als auch im homotypischen contralateralen Cortex) identifiziert werden konnte. Ein Großteil davon konnte nicht eindeutig identifiziert werden, und wurde zum Teil mittels Vollängenklonierung im Rahmen dieser Dissertation identifiziert. Bei einem Teil wurde zum Zwecke der Validierung der RMDD-Ergebnisse eine quantitative Echtzeit-PCR durchgeführt, die eindrücklich die Reliabilität des RMDD demonstrierte. Eine Darstellung der Genexpression für ausgesuchte Gene mittels immunhistochemischer Gewebsschnittfärbungen folgte.

Für die meisten der identifizierten Gene war eine Überexpression im Rahmen einer zerebralen Ischämie bis dato nicht bekannt. Eine Hochregulation von HSPs (heat shock proteins), wie sie hier gefunden wurde, ist eingehend in der Literatur beschrieben. Andere exprimierte Gene aus funktionellen Gruppen wie Atmungskette/Mitochondrien, Proteinsynthese bzw. Abbau, Signaltransduktion, Strukturproteine, Transkription, Zelldifferenzierung und Wachstum, Apoptose, Stoffwechsel und Immunantwort, die im Rahmen dieser Dissertation bei einer zerebralen Ischämie als hochreguliert gefunden werden konnten, finden sich nur sehr vereinzelt in der Literatur wieder. Ein relativ kleiner Teil dieser Gene konnte im Rahmen dieser Dissertation näher untersucht und charakterisiert werden, der größte Teil aber bedarf noch eingehender Erforschung.

Eingehender untersucht wurden Stathmin, Nestin, Synaptotagmin4, Semaphorin6a, Vimentin, TARA-like Protein (isoform2), Abcb8, MAST205 und TRH4 (TRAM-Familie). Es wurde erstmalig ein postischämischer Expressionsanstieg von Stathmin in Nervenzellen beschrieben, und es zeigte sich eine Stathminexpression in Stammzellen, was ebenfalls bis jetzt im Rahmen einer zerebralen Ischämie noch nicht beschrieben worden ist. Ort und Zeitpunkt der verstärkten

Expression, vor allem zu späten postischämischen Zeitpunkten, deuten auf eine bedeutende Rolle von Stathmin bei der Neurogenese und bei neuronalen Plastizitätsprozessen hin.

Die Ergebnisse für Nestin und Vimentin zeigten, aufgrund ihrer hohen Übereinstimmung mit Untersuchungsergebnissen aus der Literatur, die hohe Validität der angewandten Untersuchungsmethoden.

Von einer Hochregulation der Genexpression von Synaptotagmin4, Semaphorin6a, TARA-like Protein (isoform2), Abcb8, MAST205 und TRH4 (TRAM-Familie) wird im Rahmen dieser Dissertation zum ersten Mal berichtet, und sie ist in der Literatur bisher noch nicht beschrieben.

Einige der charakterisierten Gene zeigten höchst interessante Expressionscharakteristika, und weitere Untersuchungen sind nötig um die funktionale Rolle dieser Gene für die Regeneration nach zerebraler Ischämie zu belegen. Möglicherweise sind einige dieser Gene im Hinblick auf zukünftige neue Therapieansätze des Schlaganfalls von Bedeutung.