

Nadine Faucheron
Dr. med.

Charakterisierung zweier Gene mit möglicher Beteiligung am ischämischen Zelltod: 24B2 (STAC2) und 13C5 (pip92)

Geboren am 28.07.1978 in Speyer
Staatsexamen am 28.04.2004 an der Universität Heidelberg

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

Der Schlaganfall zählt zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland und belegt Platz Drei der deutschen Todesursachenstatistik. Die Mehrzahl der Patienten leidet unter bleibenden Behinderungen und mit den aktuellen demographischen Entwicklungen wird die Bedeutsamkeit des Schlaganfalls in Zukunft sogar noch zunehmen. Die zur Zeit zur Verfügung stehenden therapeutischen Mittel sind begrenzt und unbefriedigend. Der ischämische neuronale Zelltod wird durch Nekrose, Apoptose und deren Zwischenformen verursacht. Die zellulären Mechanismen, die zum Zelltod führen, bestehen aus komplexen Signalnetzwerken, die unter anderem auch durch eine veränderte Genexpression induziert werden. Einige dieser Ischämie-regulierten Gene sind bereits identifiziert und es lässt sich auf die Möglichkeit neuer therapeutischer Ansätze durch Identifizierung und funktionelle Einordnung weiterer Ischämie-regulierter Gene hoffen. Durch das Schlaganfallmodell MCAO (*middle cerebral artery occlusion*) einer Hemisphäre und Vergleich mit der kontralateralen Hemisphäre, sowie mit scheinoperierten Mäusen konnten im RMDD (*restriction mediated differential display*) zwei Gene identifiziert werden, die in ischämischem Gewebe höher reguliert waren, 24B2/STAC2 und 13C5 (pip92). Mit 24B2/STAC2 wurde ein bisher unbekanntes Gen beschrieben, dass in der quantitativen PCR nach 24 h Ischämie in der ischämischen Hemisphäre im Vergleich zur nicht-ischämischen Hemisphäre 2,25mal hoch reguliert wurde. Es konnten zwei evolutionär stark konservierte Proteindomänen identifiziert werden: eine SH3-Domäne und eine Phorbolster/Diacylglycerol-Domäne. Das 24B2/STAC2-Protein wurde zusammen mit STAC und STAC3, einem weiteren bisher unbekanntem Protein, in die Familie der STAC-Gene eingeordnet. Ein Vergleich der 24B2/STAC2-RNA-Transkription in verschiedenen murinen Organen zeigte im Gehirn mit Abstand die höchste Expression. In der In-situ-Hybridisierung stellte sich ein Signal im Hippokampus, im Colliculus inferior und im Kortex dar. Die vorwiegend zerebrale Expression, sowie die SH3- und die DAG-Domäne, die für ihre Rolle in der Signaltransduktion bekannt sind, lassen eine Funktion in der neuronalen Signalübertragung für 24B2/STAC2 vermuten. Die vermehrte zerebrale Expression nach ischämischem Infarkt und deren Lokalisation in für Ischämie vulnerablen zerebralen Strukturen deuten auf eine funktionelle Beteiligung an den pathophysiologischen Mechanismen nach ischämischem Insult hin. Ein zweites Gen, pip92, war in der quantitativen PCR nach 90 min Ischämie und 2 h und 6 h Reperfusion zweifach, nach 20 h Reperfusion sogar dreifach in beiden Hemisphären hochreguliert. Der Test auf Expression der RNA und des Proteins im Mäusehirn zeigte Signale im Hippokampus, im Kortex, im Zerebellum und im Bulbus olfactorius. Im β -Galaktose-Apoptose-Assay reduzierte die pip92-Überexpression die Anzahl neuronaler vitaler Zellen auf 58%. Die postischämische Regulation, zusammen mit der Tatsache, dass das *immediate early gene* pip92 nach NMDA-Stimulation via den p38 und JNK Signalwegen induziert wird, für die eine Verbindung zum zellulären Zelltod bekannt ist, lassen vermuten, dass das Gen in ischämische Zelltodvorgänge involviert ist. Die neurodegenerative Wirkung von pip92 könnte Teil der

pathophysiologischen Mechanismen nach ischämischem Infarkt sein. Die Expression von pip92 in Gehirnarealen, deren Neurone anfällig für ischämische Infarkte sind, untermauert diese Vermutung. Weder für 24B2/STAC2 noch für pip92 konnte im Yeast-Two-Hybrid-Interaktionsexperiment ein Bindungspartner identifiziert werden. Kürzlich wurde das mit Apoptose korrelierende gadd43 als Interaktionspartner von pip92 beschrieben. Gadd43 könnte die neurodegenerative Wirkung von pip92 vermitteln. Die Identifizierung schlaganfallinvolvierter Moleküle könnte einen neuen Ansatz zur Therapie des ischämischen Infarkts darstellen. Bis dahin jedoch muss noch viel Grundlagenforschung bewältigt werden, um die pathophysiologischen Abläufe des Schlaganfalls zu verstehen.