



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

**Die Bedeutung des Toll-like-Rezeptor 4 in der Signaltransduktion
der Prionenproteinfragment 106-126 vermittelten Aktivierung von
Mikroglia**

Autor: Anne Katrin Brechtel
Institut / Klinik: Neurologische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. K. Faßbender

Seit eine infektiöse Beziehung der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung zu der Rinderseuche BSE bewiesen werden konnte, rückte sie in den letzten Jahren immer weiter ins Interesse der Öffentlichkeit. Der genaue Pathomechanismus der Erkrankung ist jedoch noch völlig unklar. Unsere Hypothese geht davon aus, dass der TLR4-Signaltransduktion bei der Stimulation von Mikroglia durch Prionen eine Krankheit modulierende Rolle zukommt.

Um einen Zusammenhang zwischen TLR4 und der Stimulation durch PrP^{Sc}106-126 zu beweisen, wurden die TLR4-defizienten bzw. durch TLR4-Antikörper blockierten Zellen mit PrP^{Sc}106-126 stimuliert. Die Zellaktivität konnte anhand der Konzentration des exprimierten NO bzw. der Zytokine IL6 und TNF α gemessen werden.

In der FACS-Analyse gelang der Nachweis des TLR4 auf der Zelloberfläche aller untersuchten Zellen. Die Zellen zeigten eine deutliche Stimulation durch PrP^{Sc}106-126 und LPS, nicht jedoch durch die Peptidkontrolle PrP^{Scr}.

Zusammenfassend konnte ein signifikanter Aktivitätsunterschied zwischen Zellen mit intaktem und Zellen mit defizientem TLR4 bei einer Stimulation durch PrP^{Sc} gezeigt werden. Bei Defizienz dieses Rezeptors ist der Aktivitätsgrad der mit PrP^{Sc}106-126 stimulierten murinen Mikroglia signifikant vermindert. Auch bei den murinen Makrophagen zeigte sich eine signifikant reduzierte Aktivierung durch PrP^{Sc}106-126 bei Defizienz des TLR4.

Dies könnte der Hinweis auf eine Rolle des TLR4 bereits in der Inkubationsphase der Erkrankung sein. Diese Ergebnisse schlagen eine Brücke zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung auf dem Gebiet der CJD-Therapie. So könnte durch eine zentrale Blockade des Toll-like-Rezeptors-4 in vivo, zum Beispiel durch intrathekal applizierten TLR4-Antikörper, eine Reduktion des Neuronenunterganges erreicht werden. Ansätze für den Einsatz eines TLR4-Antikörpers werden bereits in der Sepsisforschung erfolgreich erprobt.