

Dipl. Biochem. Dagmar Hackel

Thema der Dissertation:

Mikrogliaaktivierung durch geschädigte Neurone – Signalwege oxidativ modifizierter Lipide

Zusammenfassung:

Multiple Sklerose ist die häufigste chronisch-inflammatorische Autoimmunerkrankung des Nervensystems. Mikrogliazellen und T-Zellen spielen bei dieser Krankheit eine besondere Rolle. Sie können die Degeneration der Nervenzellmembran auslösen und dadurch die Freisetzung von oxidativ modifizierten Produkten bewirken. In letzter Zeit gewannen hierbei vor allem Oxysterole immer mehr an Bedeutung. So konnten signifikant erhöhte Konzentrationen von 7-Ketocholesterol und 25-Hydroxycholesterol im Liquor von Patienten, die an MS erkrankt sind, gemessen werden. Dies konnte in der hier vorliegenden Arbeit durch den Nachweis von 7-Ketocholesterol in post-mortem-Gehirnen von MS-Patienten und im ZNS von EAE-Mäusen bestätigt werden. 7-Ketocholesterol bewirkt eine neuronale Schädigung, die durch Mikrogliazellen vermittelt wird und kann von BV-2-Mikrogliazellen sowohl ins Zytosol als auch in den Zellkern aufgenommen und abgebaut werden. Speziell im Zellkern kommt es dabei zu einer durch DNA-Schädigung vermittelten Aktivierung der Poly-(ADP-ribose)-polymerase-1 (PARP-1). Dieser Prozess ist Bestandteil einer weit verzweigten inflammatorischen Signaltransduktionskaskade. 7-Ketocholesterol und 25-Hydroxycholesterol bewirken eine Phosphorylierungsaktivierung der MEK1/2 – ERK1/2-, p38- und JNK/SAPK-Signalwege, an deren Ende es wiederum zu einer Aktivierung der Transkriptionsfaktoren CREB, Elk-1 und NF- κ B kommt. Die verschiedenen Transkriptionsfaktoren sind verantwortlich für eine Genexpression, welche dann die Produktion von Zytokinen und reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffradikalen bewirkt. So produzieren BV-2-Zellen nach Behandlung mit den genannten Oxysterolen verstärkt TNF- α , IL-6 und NO. Gleichzeitig wird die iNOS-Expression verstärkt und es kommt zu einer Verminderung der IL-10- und MCP-1-Konzentration. Die hochregulierten inflammatorischen Zytokine haben wiederum einen Einfluss auf die einzelnen Signalwege und die PARP-1. Durch die überaus komplexe Interaktion der einzelnen Botenstoffe und Signalkaskaden untereinander entsteht ein weitverzweigter Rückkopplungs-mechanismus, welcher in die durch Mikroglia vermittelten neuronalen Schädigung involviert ist und somit von großer Wichtigkeit für die Multiple Sklerose ist.

Schlagwörter:

Multiple Sklerose, EAE, BV-2, Mikroglia, 7-Ketocholesterol, 25-Hydroxycholesterol, PARP-1, TNF- α , IL-6, IL-10, MCP-1, NO, ERK1/2, MEK1/2, p38, JNK/SAPK, Elk-1, CREB, NF- κ B