


Poststroke Inflammasome Expression and Regulation in the Peri-Infarct Area by Gonadal Steroids after Transient Focal Ischemia in the Rat Brain

L Lammerding, A Slowik, S Johann, C Beyer, A Zendedel

Neuroendocrinology



Februar 2016

Schlaganfall und Entzündung: Rolle von Sexualhormonen

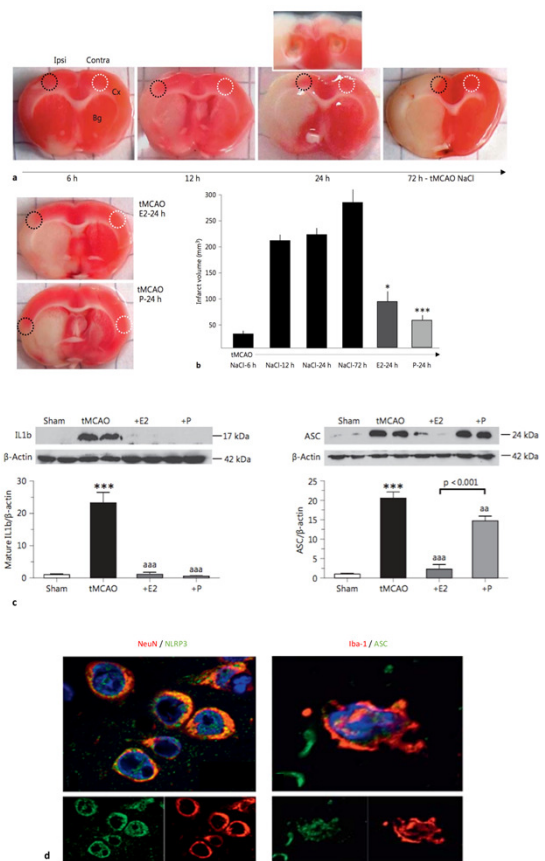
von **Leoni Lammerding**
 editiert von Markus Kipp (LMU München)

Ein Schlaganfall führt zu einer komplexen, zeitlich abgestuften Kaskade pathophysiologischer Prozesse, an deren Ende Nervenzellen sterben. Hierzu zählen neben der Glutamat-Exzitotoxizität, Azidose und oxidativen Stress auch neuroinflammatorische Prozesse. Als Folge der Ischämie kommt es zu einer Aktivierung zytosolischer Multiproteinkomplexe, den Inflammasomen. Dies wiederum überführt Caspasen in ihre aktive Form und induziert die Bildung der Interleukine (IL)-1 β und IL-18. Die beiden Gonadenhormone 17 β -Östradiol (E2) und Progesteron (P) sind bekanntermaßen neuroprotektiv, indem sie neuroinflammatorische Prozesse abschwächen, die Aktivierung der Mikroglia und Ödemausbreitung hemmen. Unter Verwendung eines Ratten-Schlaganfall Modells haben wir die zeitliche Dynamik der Expression von Inflammasomen in der Penumbra des zerebralen Kortex, sowie deren Zelltyp-spezifische Expression und Regulation durch E2 und P untersucht.

Sexualhormone hemmen Entzündungsprozesse

Die an verschiedenen Zeitpunkten erhobenen Genexpressionsdaten zeigten einen zeitlich verzögerten Anstieg der meisten Inflammasom-Komponenten mit Maximalwerten zwischen 24 und 72h. Die Inflammasome *NOD-like receptor protein* (NLRP) 1b, NLRP3 und *absent in melanoma* (AIM) zeigten die höchsten Expressionswerte, die wiederum sehr gut mit denen der Zytokine IL-1 β , IL-18 und TNF α korrelierten. Western Blot Analysen zeigten einen Anstieg von IL-1 β , *apoptosis-associated speck like Protein* (ASC) und NLRP1b. Initial hohe Werte von NLRP3 Protein wurden in Kontrolltieren gemessen, die dann 24h nach Schlaganfall stark absanken und 72h danach wieder anstiegen. Immunfluoreszenz Doppel-Markierungen identifizierten *anti-neuronal nuclear antigen* (NeuN)-positive Neurone als Hauptquelle für NLRP3 und *ionized calcium-binding adapter molecule 1* (Iba1)-positive Mikroglia für ASC. Die Behandlung mit E2 und P verminderte das Schlaganfallareal um ca. 50 % und verzögerte die Induktion der Expression von Zytokinen und Inflammasomen.

Zusammenfassen zeigen unsere Untersuchungen, dass Inflammasome und Zytokine in einer zeitlich-kontrollierten Abfolge in der Penumbra nach Schlaganfall exprimiert werden. Wir konnten die neuroprotektive Wirkung von E2 und P belegen, die einen hemmenden Einfluss auf neuroinflammatorische Prozesse hatten. Sowohl Neurone als auch Mikroglia exprimierten Inflammasomkomponenten und bilden einen Teil des inflammatorischen Netzwerks im Gehirn nach Schlaganfall.



a, b Der Effekt von E2 oder P Behandlung auf das Infarktvolume in männlichen Ratten
c Der Effekt von E2 und P Behandlung auf die Proteinexpression von IL1 β nach 24h und ASC nach 72 h
d Immunfluoreszenz Doppel-Färbung von NLRP3 mit NeuN+ Neuronen und ASC mit Iba1+ Mikroglia

Weitere Informationen
 Institut für Neuroanatomie, RWTH Aachen
leoni.lammerding@rwth-aachen.de