

Exclusive activation of caspase-3 in mossy fibers and altered dynamics of autophagy markers in the mice hippocampus upon status epilepticus induced by kainic acid

Abdelhaq Rami and Alexander P. Benz



Molecular Neurobiology

September 2017

Institut für Zelluläre und Molekulare Anatomie

Medizinische Fakultät der Johann Wolfgang von Goethe- Universität-Frankfurt am Main

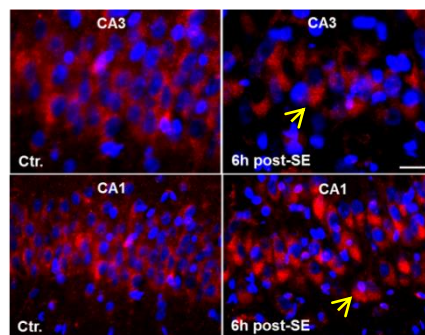
Aktivierung von Caspase-3 und Autophagie Induktion in Moosfasern des Hippocampus bei Kainsäure-induzierter Epilepsie

von Abdelhaq Rami
 editiert von Markus Kipp (LMU München)

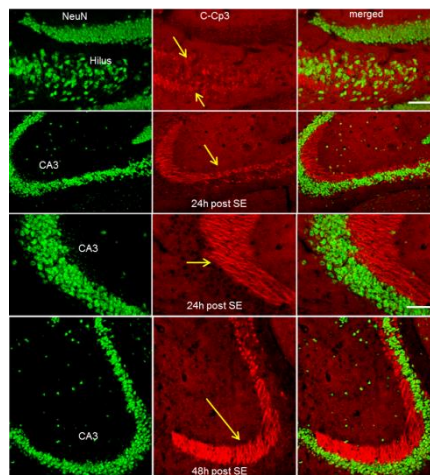
Die Mehrheit der Temporallappenepilepsiepatienten entwickelt eine sogenannte hippocampale Sklerose, aufgrund eines Verlusts an Neuronen wie auch einer Gliose im Sommer's-Sektor (CA1-Areal). Mehr als 30% der Patienten weisen allerdings keine neuronale Schäden auf. Eine ähnliche Situation besteht auch bei bestimmten Mausstämmen, die in der experimentellen Epilepsie-Forschung verwendeten sind. Insbesondere C57BL/6- und BALB/c-Stämme weisen epileptische Anfälle, aber keine neuronale Schädigung auf. Dies deutet darauf hin, dass intrinsische Faktoren die pathologischen Manifestationen der Epilepsie beeinflussen können.

Die Autophagie, als Entsorgungssystem des Organismus, scheint an vielen Hirnsulten beteiligt zu sein, und stellt so ein zweischneidiges Schwert dar. Die Autophagie kann als ein Mechanismus zur Überlebenssicherung der einzelnen Zelle, zugleich aber auch ein Selbstmord-Programm für geschädigte Zellen fungieren. Die Frage ist: Kommt der Autophagie beim Status epilepticus bzw. bei mesialer Temporallappenepilepsie eine neuroprotektive Funktion zu? Wir analysierten die Dynamik der Expression von Autophagiemarkern im Hippocampus nach Induktion eines Status epilepticus. Die Analyse zeigt zum einen, dass Kainsäure trotz Induktion von epileptischen Anfällen keinen Einfluss auf die Zellvitalität im Hippocampus hat. Erstaunlicherweise kommt es nach Kainsäure-Gabe zu einer Aktivierung der Caspase-3 in den Moosfasern. Caspase-3 gehört zu den Exekutoren des apoptotischen Zelltodes. Zum anderen fanden wir auch Veränderungen in der Expression von Kernproteinen der autophagischen Maschinerie unter anderem von Beclin-1. Beclin-1 ist ein Teil des Klasse III PI3-Kinase-Komplexes und sorgt für die Rekrutierung weiterer Proteine zur präautophagosomalen Membran. Die Bildung von Autophagosomen wird begleitet von der Umwandlung von membranständigem zu zytosolischem LC3. Die Konzentrationen von LC3, Phospho-mTOR / mTOR und Beclin 1 wurden nach Induktion des Status epilepticus signifikant erhöht.

Die Autophagie ist auf einem basalen Niveau kontinuierlich aktiv, wird aber gezielt in Stresssituationen aktiviert. Unsere Daten lassen vermuten, dass autophagische Prozesse die Empfindlichkeit der Pyramidenzellen gegenüber Kainsäure modulieren können, und dass die Autophagie Teil eines endogenen neuroprotektiven Arsenal darstellte könnte.



Ausschnitte aus des Hippocampus 6 h nach Status epilepticus Indiktion im Vergleich zu Kontrolltieren. Charakteristisch sind die punktförmigen LC3-positiven Strukturen, die man in der Autophagiediagnostik auch als *punctate dots* bezeichnet (Pfeile).



Kinetik der Expression der aktiven Caspase-3 (rot) in hippocampalen Moosfasern (Axone der Körnerzellen) 24 h und 48 h nach Induktion eines Status epilepticus (Pfeile). NeuN als neuronaler Marker (grün).

Weitere Informationen

Institut für Zelluläre und Molekulare Anatomie (Anatomie III)
 Universitätsklinikum
 Theodor-Stern-Kai 7
 60590 Frankfurt/Main
 Rami@em.uni-frankfurt.de