

Deregulation of cdk5 in Hippocampal Sclerosis

Autoren:

Sen S, Thom M, Path FRC, Martinian L, Jacobs T, Nikolic M, Sisodiya SM, *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:55-65

Referent: Prof. Dr. I. Blümcke, Erlangen



gute Arbeit mit allerdings etwas geringem Innovationscharakter

Zusammenfassung Die Ammonshornsklerose ist die häufigste Ursache therapierefraktärer Temporallappenepilepsien im Erwachsenenalter und histopathologisch durch einen segmentalen Zelluntergang im Hippocampus mit begleitender reaktiver Astrozytose gekennzeichnet. Obwohl der Nervenzellausfall pathophysiologisch bei dieser Erkrankung bedeutsam ist, sind die zu Grunde liegenden molekularen Mechanismen noch weitgehend unerforscht. In der vorliegenden Studie wird die Cyclin-abhängige Kinase 5 (cdk5) in einer Serie von 28 Epilepsie-chirurgischen Resektaten mit bzw. ohne Hippocampussklerose untersucht. Hintergrund ist die kürzlich erhobene Beobachtung, dass nachtransienter Ischämie eine Aktivierung von cdk5 den spezifischen Zelltod von CA1-Pyramidenzellen im Hippocampus der Ratte verursacht. Das Londoner Autorenteam hat mittels immunhistochemischem Nachweis von cdk5 sowie dessen Aktivatorproteinen p35 und p25 ein spezifisches Verteilungsmuster beobachten können, welches eine erhöhte cdk5-Expression nur in überlebenden Nervenzellen der betroffenen Segmente feststellt. In allen übrigen Sektoren ist die Verteilung von cdk5 sowie des Aktiva-torprotein-Komplexes unauffällig. Der immunhistochemische Befund wird durch eine Westernblot-Analyse an weiteren 7 Fällen bestätigt. Hier kommt es bei Patienten mit Hippocampussklerose zu einem erhöhten Proteinnachweis von p25 im Vergleich zu angrenzendem Temporallappengewebe ohne neuronalen Zellverlust. In einem dritten experimentellen Ansatz wird die Aktivität des p25/cdk5-Komplexes in Hippocampusgewebe vergleichend mit Temporallappengewebe untersucht. Auch diese Analyse bestätigt eine pathologisch erhöhte p25-Aktivität bei Hippocampussklerose. Als Schlussfolgerung postulieren die Autoren, dass die Aktivierung von p25 eine Deregulation von cdk5 bei Hippocampussklerose verursacht und wesentlich zum neuronalen Zelltod beiträgt.

Kommentar: Es handelt sich zweifellos um eine sehr ambitionierte Arbeit, welche am menschlichen Resektionsmaterial mittels unterschiedlicher experimenteller Ansätze die Rolle der cyclinabhängigen Kinase 5 für die Pathogenese des neuronalen Zelltods bei Hippocampussklerose adressiert. Bislang ist cdk5 als wesentliches Molekül für die Steuerung der Hirnentwicklung beschrieben. Neuere Untersuchungen legen nun nahe, dass entwicklungsneurobiologisch gesteuerte Moleküle auch bei neurodegenerativen Prozessen eine Rolle spielen. Dies scheint nun auch für cdk5 und dessen Aktivatorprotein p25 belegt. So konnte gezeigt werden, dass eine Deregulation von cdk5 durch p25 zu einer tau-Hyperphosphorylierung führt, und als wichtiger Schritt im Pathomechanismus der Alzheimer'schen Neurodegeneration anzunehmen ist. Weiterhin kommt es bei transienter fokaler Ischämie zu einer Erhöhung von cdk5-Aktivität sowie nachfolgend zu einer Phosphorylierung der Neurotransmitter Untereinheit NR2A des NMDA-Rezeptors und nachfolgend zur Exzitotoxizität. Das „Feintuning“ der cdk5-Kinase-Aktivität scheint also tatsächlich ein wichtiger Regulator für den Zelltod darzustellen. Das untersuchte Patientenkollektiv von 28 Proben für immunhistochemische Untersuchungen sowie weitere 7 Proben für WesternBlot und Kinase-essays scheint ausreichend groß, dennoch steht auch in dieser Arbeit der Mangel an vergleichbarem Kontrollgewebe im Widerspruch. Wie in früheren Gutachten skizziert, sind alle Studien, welche vorwiegend auf der Verwendung menschlichen Operationsmaterials basieren durch den Mangel an entsprechendem Kontrollgewebe kritisch zu hinterfragen. Dies wird bei der WesternBlot -Analyse besonders deutlich, da

hier nur ein einzelner Fall ohne Hippocampussklerose als Vergleich zur Verfügung stand. Insofern könnte der hieraus ermittelte Verhältniswert zwischen cdk5 und p25/p35 als möglicherweise zu gering angenommen sein. Zusammenfassend beschreibt die Studie jedoch einen interessanten Signalweg, welcher bei Hippocampussklerosen zum neuronalen Zelltod beitragen könnte. Ich möchte in diesem Zusammenhang auch noch einmal darauf hinweisen, dass cdk5 ebenfalls als Effektorgen bei der Reelin-Signaltransduktion beteiligt ist und Störungen dieser Signalkaskade einen erheblichen Beitrag für die Körnerzelldispersion bei Hippocampussklerosen leisten.

