

2 Zielsetzung der Arbeit

TSE sind durch die Ablagerung von PrP^{Sc} charakterisiert, die zu Neuroinflammation und Neurodegeneration führt. Eine effektive Therapie, die die Entstehung von PrP^{Sc}-Amyloid oder deren Folgen unterbindet, gibt es nicht. Mit der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob sich das CD40-CD40L-System als therapeutisches Target bei TSE eignet. Dieses System wurde ausgesucht, weil sich in einem Tiermodell der Alzheimer Krankheit (AD) eine blockierte Signalübertragung zwischen CD40 und CD40L positiv auf den Krankheitsverlauf ausgewirkt hatte. Da die AD ebenfalls eine neurodegenerative Amyloidose ist, und hinsichtlich der zentralnervösen Pathogenese Parallelen zwischen AD und TSE bestehen, sollte mit dieser Arbeit überprüft werden, ob das Ausschalten von CD40L auch in der murinen Scrapie-Infektion, die ein gut etabliertes TSE-Modell darstellt, zu einer vergleichbaren Reduktion der PrP^{Sc}-Amyloidablagerung und Neuroinflammation führt.

Es sollte in dieser Arbeit die Scrapie-Infektion von Wildtyp-Mäusen mit der von CD40L^{-/-}-Mäusen verglichen werden. Zum einen sollte untersucht werden, wie sich das Fehlen von CD40L auf die Überlebenszeiten auswirkt. Durch histologische, immunhistochemische und molekularbiologische Methoden sollte weiterhin die Auswirkung der CD40L-Defizienz auf charakteristische Merkmale der Scrapie-Infektion untersucht werden: die Ablagerung von PrP^{Sc}, die Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten, das Auftreten spongiformer Veränderungen des Hirngewebes und der Verlust von Neuronen.

Zum anderen sollten mögliche neuroprotektive Funktionen des CD40-CD40L-Systems im Scrapie-Modell einer TSE untersucht werden, da auch hier ein möglicher Ansatzpunkt zur Therapie von TSE liegen könnte.