

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Bedeutung des CD40-CD40L-Systems in transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien (TSE) untersucht.

In einem Mausmodell der Alzheimer Krankheit bewirkte die Hemmung der CD40-CD40L-Signalübertragung eine verringerte Amyloid-Ablagerung und eine verminderte Neuroinflammation und wurde deshalb als therapeutische Strategie vorgeschlagen. Andererseits sind aber auch neuroprotektive Funktionen eines intakten CD40-CD40L-Systems entdeckt worden: CD40 defiziente Neuronen zeigten sich empfindlicher gegenüber Serum- und NGF- β -Entzug und CD40-defiziente Mäuse entwickelten im Alter eine ausgeprägte Neurodegeneration.

Anhand des Vergleichs der Scrapie-Infektion von Wildtyp-Mäusen und CD40L-defizienten Mäusen (CD40L^{-/-}-Mäusen) wurde in dieser Arbeit untersucht, ob die Ausschaltung CD40L-Gens in diesem TSE-Modell günstige oder schädliche Effekte hat. CD40L^{-/-}-Mäuse starben im Durchschnitt 40 Tage früher als Wildtyp-Mäuse. Sie wiesen eine stärkere Aktivierung von Mikroglia, eine stärkere Vakuolisierung des Neuropils und einen erhöhten Verlust an GABAergen Neuronen auf. Hinsichtlich der Ablagerung von fehlgefaltetem PrP^{Sc} und der Astrozytenaktivierung wurden keine Unterschiede festgestellt. Das experimentelle Modell zeigt, dass eine Defizienz für CD40L hochgradig schädlich bei Prionerkrankungen ist und stützt die Annahme neuroprotektiver Funktionen eines intakten CD40-CD40L-Systems. Die Stimulierung neuroprotektiver Signalübertragungswege könnte eine Möglichkeit bieten, den Beginn und Verlauf der TSE Erkrankung im zentralen Nervensystem zu verzögern.