

63. Jahresversammlung SGAHE, Zürich, 12.10.2001

**Proteasen und Anti-Proteasen im Gehirn:
ein gefährlicher Balanceakt im Dienste der neuronalen Plastizität**

David P. Wolfner, Anatomisches Institut der Universität Zürich

Extrazelluläre Proteasen sind ins Zentrum des Interesses gerückt, weil sie sowohl mit neuronaler Plastizität als auch mit vaskulären und degenerativen Erkrankungen des Gehirns in Zusammenhang stehen. Die Serinprotease tPA (tissue plasminogen activator) ist bekannt als wichtiger Bestandteil des fibrinolytischen Systems, wird aber auch im Gehirn gebildet. Dort wird tPA mit Entwicklungsvorgängen und mit adulter Plastizität in Verbindung gebracht. Bei Mäusen mit genetisch inaktiviertem tPA haben wir Störungen des Langzeitgedächtnisses beobachtet, während transgene Überexpression mit verstärkter synaptischer Plastizität und verbesserter Leistung in gewissen Lerntests einhergeht. Nach Ischämie und anderen Läsionen wird tPA im Gehirn vermehrt gebildet und begünstigt den neuronalen Zelltod. Angesichts dieses zerstörerischen Potentials überrascht es nicht, dass tPA im Nervengewebe durch verschiedene Inhibitoren reguliert wird. Wir verwenden zur Zeit verschiedene transgenen Mausmodelle, um die Balance zwischen tPA und seinen Inhibitoren zu untersuchen und Hinweise auf ihre Bedeutung für die Steuerung des Verhaltens zu finden. Ausser tPA wurden in den letzten Jahren im Gehirn weitere extrazelluläre trypsinähnliche Serinproteasen gefunden. Neurotrypsin verdankt seinen Namen dem Umstand, dass es beim Erwachsenen nur von bestimmten Neuronengruppen des Zentralnervensystems gebildet wird. Wir haben mittels In Situ Hybridisierung die Expression von Neurotrypsin im Verlauf der gesamten prä- und postnatalen Ontogenese der Maus untersucht. Es zeigt sich ein komplexes Expressionsmuster, das während der Entwicklung nicht auf das Nervensystem beschränkt ist und auf ein breites Spektrum von Funktionen hinweist. Neurotrypsin scheint eine Rolle bei der Synaptogenese und der Selektion von Synapsen zu spielen, bei der Differenzierung der Schwanzzellen, aber auch in der frühen Morphogenese nicht neuronaler Gewebe und bei der Entwicklung der Plazenta.