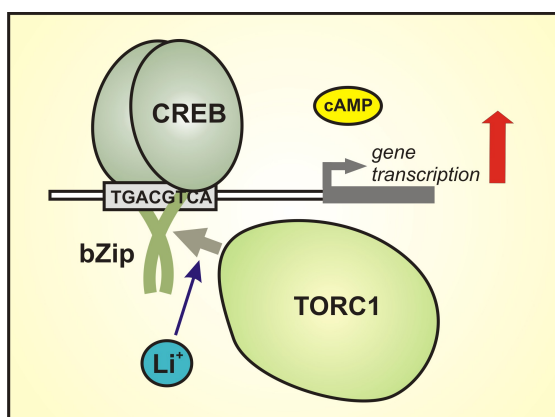


Lithiumsalze werden seit Langem zur Therapie bipolarer affektiver Störungen eingesetzt. Der Wirkmechanismus, welcher der stimmungsausgleichenden und phasenstabilisierenden Wirkung von Lithium zugrunde liegt, ist jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt. Dieser Effekt tritt charakteristischerweise erst nach einer chronischen Behandlung mit Lithium ein, weshalb eine Beteiligung von neuroplastischen Prozessen vermutet wird. Der Transkriptionsfaktor CREB (cAMP-response element binding protein) ist an der Vermittlung einer derartigen neuronalen Adaptation beteiligt. Kürzlich wurde der CREB Coaktivator TORC (transducer of regulated CREB) als ein neuer biochemischer Angriffspunkt von Lithium identifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass Lithium durch TORC die cAMP-induzierte CREB-vermittelte Gentranskription verstärkt. TORC ist im Zytoplasma sequestriert und reguliert die CREB-Aktivität durch seine nukleäre Translokation und Interaktion mit der basischen Leuzinzipper-Domäne (bZip) von CREB. In der vorliegenden Arbeit wurde der molekulare Mechanismus untersucht, durch den Lithium die TORC-regulierte cAMP-induzierte CRE/CREB-vermittelte Gentranskription stimuliert.

Es wurde gezeigt, dass Lithium weder die nukleäre Translokation von TORC noch die intrinsische transkriptionelle Aktivität von TORC beeinflusst. Jedoch verstärkte Lithium die Oligomerisierung von TORC1 und die Assoziation mit CREB. Heterolog exprimiert, vermittelten alle drei humanen TORC-Isoformen die Lithium-induzierte Verstärkung der cAMP-abhängigen CRE/CREB-gerichteten transkriptionellen Aktivität. Zudem förderte Lithium als Kation direkt und konzentrationsabhängig die Interaktion zwischen CREB und TORC1 *in vitro*. Diese Daten unterstützen die Annahme, dass Lithium die CREB-vermittelte Gentranskription steigert, indem es die Interaktion zwischen TORC und der bZip von CREB verstärkt, sobald TORC infolge eines erhöhten cAMP-Spiegels in den Nukleus transloziert ist. Im Gegensatz zu Lithium zeigte Magnesium einen stark inhibitorischen Effekt auf die CREB-TORC1 Interaktion, welcher durch Lithium wiederum vermindert wurde. Dieser Effekt könnte angesichts der exzitotoxischen Effekte von Magnesium als eine therapeutisch relevante neuroprotektive Wirkung von Lithium betrachtet werden. Es ist bekannt, dass die Aminosäure K290 in der bZip von CREB die dortige Bindung eines Magnesiumions vermittelt. Diese Aminosäure scheint jedoch nicht notwendig für den Lithiumeffekt zu sein, da CREB-K290 Mutanten ebenfalls durch Lithium induzierbar waren. Zusätzlich zu den Effekten an künstlichen Promotoren konnte gezeigt werden, dass Lithium über TORC1 die cAMP-induzierte Gentranskription an den nativen CRE/CREB-abhängigen Promotoren des humanen *cfos*-, *BDNF*(exonIV)- und *NR4A2*-Gens verstärkt. Dies deutet auf eine physiologische Relevanz des hier beschriebenen Effektes hin und könnte die Beeinflussung der Neuroplastizität durch Lithium erklären. Zusammenfassend bieten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einen neuartigen Mechanismus der Wirkung von Lithiumsalzen, der zu deren therapeutischem Effekt in der Behandlung bipolarer affektiver Störungen beitragen könnte.



#### Neuartiger Wirkmechanismus von Lithium.

Die vorliegende Arbeit zeigte, dass Lithium direkt die Interaktion zwischen CREB und TORC am bZip fördert und dadurch die cAMP-induzierte CRE/CREB-abhängige Gentranskription verstärkt. Dies stellt einen neuartigen Mechanismus der Wirkung von Lithiumsalzen dar, welcher zur klinischen Wirksamkeit von Lithium bei der Therapie von bipolaren affektiven Störungen beitragen könnte.