

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Dr. Ewa Zofia Gurgul-Convey

Geburtsdatum: 4. Dezember 1976

Geburtsort: Krakau, Polen



Schulbildung:

1982-1990 Grundschule Nr. 1, Wieliczka, Polen

1990-1995 Jan Matejko Allgemeinbildendes Lyzeum, Wieliczka, Polen

1995 Allgemeine Hochschulreife mit Auszeichnung

Studium und Promotion

1995-2000 Biologiestudium an der Jagiellonski Universität, Krakau, Polen

2000 Magister Diplom in Molekularbiologie

2000-2004 Doktorarbeit

2002/2003 DAAD-Stipendium, Institut für Klinische Biochemie der Medizinischen

Hochschule Hannover

2004 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Klinische Biochemie der Medizinischen

Hochschule Hannover

3. Juni 2005 Promotion zur Dr. rer. nat. mit der Dissertationsschrift

“The importance of subcellular catalase localization for protection of insulin-producing RINm5F cells against cytokine-mediated toxicity. The relative contribution of ROS and RNS.”

Betreuer der Arbeit: Prof. Dr. med. Sigurd Lenzen

Originalarbeiten aus der Doktorarbeit

- **Gurgul E., Lortz S., Tiedge M., Jörns A., Lenzen S. (2004)** Mitochondrial catalase overexpression protects insulin-producing cells against toxicity of reactive oxygen species and pro-inflammatory cytokines, *Diabetes* 53: 2271-2280
- **Lortz S., Gurgul-Convey E., Lenzen S., Tiedge M. (2005)** Importance of mitochondrial superoxide dismutase expression in insulin-producing cells for the toxicity of reactive oxygen species and proinflammatory cytokines, *Diabetologia* 48: 1541-1548

Zusammenfassung

The importance of subcellular catalase localization for protection of insulin-producing cells against cytokine-mediated toxicity. The relative contribution of ROS and RNS.

Die Bedeutung der subzellulären Lokalisation der Katalase für den Schutz von insulinproduzierenden Zellen gegenüber Zytokin-vermittelter Toxizität.

Ziel der Untersuchungen war es, die Bedeutung der subzellulären Lokalisation des antioxidativen Enzyms Katalase für den Schutz insulin-produzierender RINm5F Zellen gegenüber freien Sauerstoffradikalen und Zytokinen zu erforschen. Die Expression der Katalase wurde in insulinproduzierenden Zellen durch gentechnische Manipulation verändert. Durch Versuche mit chemischen sauerstoffradikalgenerierenden Substanzen sowie mit Beta-zelltoxischen Zytokinen sollten charakteristische Schutzeffekte der verschiedenen Katalase-Lokalisationen untersucht werden. Insbesondere sollte eine Beteiligung von Sauerstoffradikalen in Vergleich mit NO an der durch Zytokine medierte Zellschädigung aufgezeigt werden.

Durch stabile Transfektion wurden zunächst insulinproduzierende Gewebekulturzellen mit erhöhter Expression der Katalase sowohl in Zytoplasma als auch in den Mitochondrien hergestellt. Diese Zellklone wurden eingesetzt, um Veränderungen in der Toxizität der verschiedenen zytotoxischen Modell-Wirkstoffe zu analysieren. Dabei handelte es sich zum einen um verschiedene Sauerstoffradikalgeneratoren, zum anderen um Zytokine, denen eine zentrale Rolle in der B-Zellzerstörung im Autoimmundiabetes zukommt. Die Untersuchungen zeigten, daß das Ausmaß des Schutzes von den chemischen Eigenschaften der jeweiligen freien Radikale sowie von dem Aktivitätsmuster der jeweiligen antioxidativen Enzyme abhängig war. Gegenüber der Toxizität von extrazellulärem H₂O₂ schützt das H₂O₂-inaktivierende Enzym Katalase, insbesondere, wenn es im Zytoplasma lokalisiert ist. Gegenüber Menadion der Toxizität von Menadion war hingegen ein perfekter Schutz durch die mitochondriale Überexpression von Katalase nachweisbar. Das entspricht genau dem primären Wirkort dieser beiden Toxine. Im letzten Teil der Untersuchungen ging es um die Frage, wie die zytotoxischen Wirkungen der Zytokine, die für die Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen des Pankreas während der Entwicklung des Autoimmundiabetes eine wesentliche Rolle spielen, durch Änderungen des Expressionsmusters der zytoprotektiven Enzyme beeinflusst werden können. Es zeigte sich, daß eine Überexpression von Katalase vor der Schädigung durch eine Kombination der Beta-zelltoxischen Zytokine IL-1 β , TNF- α und IFN- γ präferentiell zu schützen vermochte, wenn diese im Mitochondrium überexprimiert wurde. Es wurde durch Einsatz verschiedener weiterführender Techniken (Messungen der Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B, der iNOS-Expression, der NO-Produktion) gezeigt, daß der Schutz durch die mitochondriale Katalase-Überexpression primär auf einer Inaktivierung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) im Mitochondrium beruht. Die Ergebnisse belegen die zentrale Bedeutung des mitochondrialen antioxidativen Abwehrstatus für einen guten Schutz gegenüber der Zytokintoxizität in der Pathogenese des Autoimmundiabetes. Sie zeigen im übrigen, daß ein zu geringer antioxidativer Schutz der Mitochondrien in den insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pankreas eine wesentliche Ursache für die besondere Empfindlichkeit dieser Zellen gegenüber der Zytokintoxizität während der Entstehung des Typ 1 Diabetes darstellt.