



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Der Einfluss von Genpolymorphismen in Tissue Inhibitor of
Metalloproteinases-1 und -2 auf die Entstehung und den
Schweregrad des Schlaganfalls**

Autor: Björn Reuter
Institut / Klinik: Neurologische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Hennerici

Matrix Metalloproteinasen (MMPs) gehören zu der Familie der Zink-Endopeptidasen und sind unter anderem an der Spaltung nahezu aller Komponenten der extrazellulären Matrix (EZM) beteiligt. Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 und -2 sind spezifische Metalloproteinase-Inhibitoren. Dies gilt im Besonderen für die Matrix Metalloproteinasen-2 und -9. Diese sind maßgeblich am Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke im Rahmen einer zerebralen Ischämie und intrazerebralen Blutung beteiligt. MMP-vermittelt kommt es zu vaskulärer Ödembildung und Infiltration des Infarktareals durch neutrophile Granulozyten und Makrophagen.

Ziel der Studie war es, *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) in den für TIMP-1 und -2 codierenden Genen zu identifizieren. In einer ersten Phase wurden beide Gene bei 95 Probanden sequenziert. Es wurden sieben Mutationen gefunden, von denen zwei zu einem Aminosäureaustausch führten (TIMP-1, 210T>C Pro → Ser; 637G>A Arg → Glu) und eine andere aufgrund ihrer Lage zu Beginn des Exons 1 (-261G>A) in TIMP-2 eine potentiell veränderte Transkriptionsrate zur Folge haben konnte. Im Rahmen der Genotypisierung aller 609 Probanden zeigte sich, dass Patienten mit zerebrovaskulärem Ereignis signifikant häufiger homozygot für den SNP -261G>A in TIMP-2 waren als Kontrollprobanden ($p=0,048$). Bei einer Subgruppenanalyse entsprechend der TOAST-Kriterien konnte eine Assoziation mit intrazerebralen Blutungen festgestellt werden ($p=0,025$).

Um einen Einfluss auf die Genexpression zu untersuchen, wurden bei 93 randomisierten Patienten die TIMP-2 Konzentrationen an den Tagen 0, 1, 3 und 7 bestimmt. Hierbei zeigte sich, dass die TIMP-2 Konzentration abhängig vom Genotyp unterschiedliche Verlaufskurven aufwies, ohne dass diese signifikante Werte erreichten ($p=0,111$). Möglicherweise führt der SNP -261G>A zu einer verminderten Transkriptionsrate des TIMP-2 Gens, welche im Rahmen einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke durch zerebrale Ischämien oder intrazerebrale Blutungen bei Patienten mit dem Wildtyp ansteigt und einen protektiven Faktor darstellt.

Anhand der hier vorgestellten Daten erscheint es denkbar, dass der SNP -261G>A ein erhöhtes Risiko intrazerebraler Blutungen zur Folge haben, sowie sich auf den Verlauf einer intrazerebralen Blutung durch ausgeprägtere Schädigung der Blut-Hirn-Schranke ungünstig auswirken könnte.