

Jens Philipp Kleesiek
Dr. med.

Die Wirkung des IKK-Inhibitors BMS-345541 auf die Genexpression von NF- κ B-Zielgenen in der zerebralen Ischämie

Geboren am 30. Juni 1977 in Aachen
Staatsexamen am 11. Oktober 2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Schwaninger

Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe an einem Tiermodell der zerebralen Ischämie haben gezeigt, daß durch Therapie mit BMS-345541 eine 60 %-ige Verkleinerung des Infarktes erreicht werden kann. Bei der Substanz handelt es sich um einen selektiven IKK-Inhibitor, durch den der klassische Signalweg des Transkriptionsfaktors NF- κ B gehemmt wird. Ziel der Arbeit war die Identifizierung von molekularen Mechanismen, durch die der neuroprotektive Effekt von BMS-345541 erklärt werden kann. Mit Hilfe von real-time RT-PCR-Untersuchungen wurde die Expression von 25 NF- κ B-Zielgenen analysiert. Der permanente Verschuß der A. cerebri media (pMCAO) führte zu einer Hochregulation der Gene Fas, c-Myc, BDNF, G-CSF, GM-CSF, c-IAP2, Epo, Hmox-1, IL-6, cPla, Cox-2 und mPGES-1. Eine Hemmung der Expression durch die Substanz zeigte sich allerdings nur bei der zytosolischen Phospholipase A2 (cPla), der Cyclooxygenase-2 (Cox-2) und der Prostaglandin E Synthase (mPGES-1). Für das Schlüsselenzym des Eicosanoidmetabolismus Cox-2 wurde gezeigt, daß die gesteigerte Expression mit einer Erhöhung der Proteinspiegel einhergeht, welche ebenfalls durch BMS-345541 gehemmt werden kann. Immunhistochemische Untersuchungen ergaben eine perinukleäre Lokalisation von Cox-2 in Neuronen und in den Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke (BHS). Eine Hemmung der Induktion von Genen des Eicosanoidmetabolismus könnte somit für den neuroprotektiven Effekt von BMS-345541 verantwortlich sein.

Störungen der BHS fördern, nicht nur im Rahmen des Schlaganfalls, die Entwicklung des Hirnödems und die Ausbreitung von Entzündungsreaktionen. Zum Verständnis physiologischer und pathophysiologischer Vorgänge wäre es wünschenswert, genetische Untersuchungen selektiv in diesem Kompartiment durchführen zu können. Um diesem Ziel einen Schritt näher zu kommen, wurde das Expressionsmuster des Thyroxin-Transporters oatp14 betrachtet. Die Analyse embryonaler und adulter C57Bl/6-Mäuse ergab eine auf das

Gehirn beschränkte Verteilung. Eine Auswertung histologischer Schnitte zeigte, daß die Expression auf Endothelzellen und den Plexus choroideus begrenzt ist. Durch Insertion der Cre-Rekombinase in die kodierende Sequenz des oatp14-Gens könnte somit eine räumlich selektive Expression dieser erreicht werden. Die Verpaarung einer so generierter Mauslinie mit einer anderen, die markierte (gefloxt) Gene aufweist, ermöglicht dann einen selektiven Knockout dieser Gene in der BHS. Es konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, daß oatp14 ein geeignetes Gen für dieses Vorhaben ist.